UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1951 N° 14

Etude Analytique et Critique des Tests utilisés pour le Diagnostic Précoce de la Grossesse et des Dosages d'Hormones Gravidiques

Travail du Service de M. le Professeur Laffont

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mardi 13 Mars 1951

par

MADAME CHATENAY

NÉE BISEUIL MARCELLE-CHRISTIANE-MARIE

le 23 Décembre 1905 à Nantes (Loire-Inférieure)

JURY

MM. LAFFONT, *Professeur de Clinique obstétricale et gynécologique* ..... Président

KEHL, *Professeur d'Histologie et Embryologie*

HOUEL, *Professeur sans chaire (Obstétrique)* } Juges

JAHIER, *Agrégé (Accouchements)* .....

Imp. Nord-Africaine (S. Crescenzo), 8, rue Drouillet - Alger

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542703_0028

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1951 N° 14

Etude Analytique et Critique des Tests utilisés pour le Diagnostic Précoce de la Grossesse et des Dosages d'Hormones Gravidiques

Travail du Service de M. le Professeur Laffont

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mardi 13 Mars 1951

par

MADAME CHATENAY

NÉE BISEUIL MARCELLE-CHRISTIANE-MARIE

le 23 Décembre 1905 à Nantes (Loire-Inférieure)

JURY

MM. LAFFONT, *Professeur de Clinique obstétricale et gynécologique* ..... Président

KEHL, *Professeur d'Histologie et Embryologie*

HOUEL, *Professeur sans chaire (Obstétrique)* } Juges

JAHIER, *Agrégé (Accouchements)* .....

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM.	SARROUY, ✻, ⚜, ⚕, ✪
Doyens honoraires		LEBLANC, ✻, ⚕, I. ✪
		GILLOT, I. ✪
		LAFFONT, O. ✻, ⚕, I. ✪, O.S.
		LEBON, O. ✻, ⚕, I. ✪
Assesseur		GIBERTON, ✻, I. ✪

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	AUBRY, O. ✻, ⚕, I. ✪
Clinique des maladies infectieuses		BENHAMOU, O. ✻, ⚕, I. ✪
Histologie et Embryologie		KEHL, A. ✪
Chimie biologique et médicale		GIBERTON, ✻, I. ✪
Matière médicale		FOURMENT, ✻, I. ✪, M.A.
Clinique obstétricale et gynécologique		LAFFONT, O. ✻, ⚕, I. ✪, O.S.
Clinique thérapeutique médicale		LEBON, O. ✻, ⚕, I. ✪
Physiologie		MALMEJAC, ✻, I. ✪
Anat. path. et Oncol. hum. et comp.		MONTPELLIER, ✻, I. ✪
Physique médicale		PORTES, O. ✻, ⚕, I. ✪
Clinique de Dermato-Syphiligraphie		HADIDA, ⚕
Anatomie		DE RIBET, ✻, ⚕, I. ✪
Clinique médicale et Hygiène infantile		SARROUY, ✻, ⚜, ⚕, ✪
Clinique ophtal. et Ophtalm. intertrop.		TOULANT, O. ✻, ⚕, I. ✪
Chimie générale, pharmacol. et toxicol.		N...
Clinique chirurgicale		COSTANTINI, O. ✻, ⚕, I. ✪
Pathologie chirurgicale		DUBOUCHER, I. ✪
Hygiène, Hydrologie et Climatologie		LACROIX, ⚕, I. ✪
Pathologie générale et médicale		RAYNAUD R., ⚕
Clinique chirurg. infant. et orthop.		LOMBARD, ✻, ⚕, I. ✪
Pharmacie		MONNET, A. ✪
Clinique de Neuro-Psychiatrie		MANCEAUX, ✻, ⚕
Parasitologie et Zoologie médicale		MANDOUL
Médecine légale et Médecine du Travail		THIODET, ✻, ⚕, A. ✪
Bactériologie		FABIANI, A. ✪
Clinique urologique		SABADINI, ⚕, I. ✪
Botanique		ROQUES, I. ✪
Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie		N...
Clinique de Phtisiologie		LEVI-VALENSI, ✻, ⚕
Thérapeutique chirurgicale		N...

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT
CABANES
COURRIER, ✻, ⚷, I. ✪
GILLOT, I. ✪
LEBLANC, ✻, ⚷, I. ✪
MM. ABOULKER, ✻, ⚷, I. ✪
POROT, I. ✪
RAYNAUD M., ✻, ⚷, I. ✪
WEBER, I. ✪

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Agrégé pérennisé (Obstétrique) ..... M. HOUEL, ✻, ⚷, I. ✪

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON
Physique médicale	CHECHAN, I. ✪
Pharmacie	COLLET
Chimie médicale	GRANGAUD, A. ✪

AGREGES

Accouchement	MM. JAHIER, A. ✪
Médecine	BOULARD
	FABREGOULE
Pédiâtrie	COMBE
Chirurgie	GOINARD, A. ✪
	LIARAS
	VERGOZ, ⚷
Anatomie	BOURGEON
Histologie et Embryologie	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Médecine légale	MICHAUX
Histoire naturelle pharmaceutique ...	N...
Oto-Rhino-Laryngologie	GIRAUD
Dermato-Syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie génér., pharmacol. et toxicol. .	N...
Neuro-Psychiatrie	SUTTER
Ophtalmologie	LARMANDE
Odonto-Stomatologie	PERI

AGREGE LIBRE

Physiologie ..... M. BATTEZ

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette Thèse

A MON PÈRE, M. CHARLES BISEUIL

Capitaine de Vaisseau honoraire
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1914-1918

A MA MERE

A MON FRÈRE HERVE BISEUIL

Chef de Bataillon d'Infanterie Coloniale
Chevalier de la Légion d'Honneur à titre posthume
Croix de guerre 1940-1945 avec Palmes
Tombé glorieusement au Champ d'Honneur le 7 avril 1945
au combat de Ké-Kéo (Indochine)

A ANDRÉ COUNIOT

Administrateur adjoint des Communes mixtes en Algérie

In memoriam.

A MES ENFANTS

A MON MARI

A MA TANTE, M^me^ DEVAULX DE CHAMBORD

En témoignage de mon affection reconnaissante.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. LAFFONT

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Obstétricale et de Gynécologie

Doyen honoraire
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Sa bienveillance à notre égard nous a permis de parvenir au but que nous nous étions assigné. Au cours des années que nous avons passées sous sa direction, dans son Service de la Maternité, nous avons apprécié journellement sa bonté agissante, sa haute culture, sa parfaite affabilité.

Sous sa magistrale impulsion, nous avons essayé de pénétrer toujours plus avant dans l'Art de l'Obstétrique.

Nous l'assurons de notre respectueuse admiration et de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. KEHL

Professeur de la Chaire d'Histologie et d'Embryologie
à la Faculté d'Alger

Monsieur le Professeur E. HOUEL

Professeur sans Chaire
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur H. JAHIER

Agrégé

qui furent nos Maîtres à différentes époques de nos études.

Sans leurs encouragements, nous n'aurions pu persévérer.

Nous n'oublierons jamais leur magistral enseignement.

Qu'ils veuillent bien croire à notre respectueuse gratitude, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'être nos Juges.

Au Docteur R. BOURGAREL

Chef de Laboratoire à la Faculté

Sa haute compétence, son obligeance et ses conseils éclairés nous ont été d'un précieux secours.

Nous le prions d'agréer nos sentiments de très vive gratitude.

Au Docteur L. SCHEBAT

Ex-Chef de Clinique à la Maternité

qui, le premier, nous initia à la pratique obstétricale.

Son enseignement si vivant, la clarté de ses exposés nous épargna l'aridité habituelle des débuts, et décida de notre carrière.

Nous voulons lui exprimer ici nos sentiments reconnaissants.

Introduction

En choisissant ce sujet d'allure encyclopédique, nous avons voulu, d'une part faire œuvre de mise au point et de classification, d'autre part œuvre personnelle, à la fois critique et constructive.

La mise au point apparaît nécessaire, car le diagnostic précoce de la grossesse est un sujet perpétuellement à l'ordre du jour. Chaque année apporte des innovations et des perfectionnements.

La classification, particulièrement difficile à établir, présente un grand intérêt. Elle seule permet de mettre de l'ordre dans une masse considérable de méthodes diverses de valeurs inégales.

Notre œuvre personnelle sera d'abord critique : il est indispensable de rechercher et de préciser quelle est la valeur scientifique et pratique de chaque méthode. Elle sera aussi constructive : nous apporterons les derniers résultats des recherches originales effectuées au Laboratoire de la Maternité d'Alger.

CHAPITRE PREMIER

Généralités

INDICATIONS DU DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA GROSSESSE

Le diagnostic précoce de la grossesse est, avant tout, un problème de curiosité scientifique pure ; mais ses indications peuvent être d'ordre familial, social, légal ou médical.

Diagnostiquer le plus tôt possible une grossesse, c'est satisfaire une curiosité personnelle qui semble légitime lorsqu'aucun intérêt médical ou social n'est en jeu. Combien de jeunes ménages, plus ou moins renseignés par leurs lectures d'ouvrages de vulgarisation, viennent nous trouver pour avoir une certitude très précoce.

C'est souvent une nécessité sociale : mariages décidés rapidement, projets de divorce suspendus, etc.

Le diagnostic précoce a une valeur légale, puisqu'il permet dans un cas de réaction négative, d'abréger le délai de viduité qui suit un divorce ou un veuvage.

Les indications majeures des diagnostics précoces de la grossesse sont évidemment médicales.

Chez une femme sujette aux avortements habituels, le diagnostic précoce d'une grossesse récente permet d'instituer un traitement conservateur et de sauver la grossesse.

Chez une cardiaque, une syphilitique, une tuberculeuse, etc... une réaction biologique positive guide le praticien pour instituer un traitement médical énergique ou pour pratiquer un avortement thérapeutique. C'est aussi le plus sûr moyen d'établir un diagnostic différentiel entre grossesse et tumeurs non gravidiques, fibrômes, cancer. Si l'on soupçonne une grossesse ectopique, une réponse positive impose une décision chirurgicale d'urgence.

Le dosage de l'hormone gonadotrope permet d'apprécier la vitalité du trophoblaste : diagnostic d'œuf mort, grossesse normale ou gémellaire, grossesse toxique, môle hydatiforme, chorio-épithéliome.

Enfin, l'établissement du bilan hormonal gravidique par le dosage simultané de l'hormone gonadotrope, des phénolstéroïdes et du prégnandiol urinaire, a une grande valeur diagnostique, pronostique et thérapeutique dans tous les cas de grossesse pathologique.

CHAPITRE II

Historique de la Question

Ce problème a passionné de tous temps les chercheurs, depuis les Mages de l'antiquité, jusqu'à nos Endocrinologistes modernes.

Le Papyrus Berol nous enseigne à la fois une méthode de diagnostic de grossesse et une méthode de diagnostic du sexe du fœtus. Ces tests sont encore largement utilisés par les Gitans éparpillés dans le monde, et le pourcentage de résultats exacts est élevé. Nous en reparlerons plus loin.

Une étude historique détaillée nous exposerait à de trop nombreuses répétitions, et elle n'est pas le but de notre travail. Nous indiquerons seulement les dates les plus marquantes et les noms des chercheurs qui ont jalonné les étapes.

— Laffont, 1908, Alger ;

— Allen-Doisy, 1923, en Amérique ;

— Aschheim-Zondeck, 1927, Paris ;

— Hinglais et Simonnet, 1931, Paris ;

— Adèle Brouha, 1934, Paris ;

— Abderhalden, 1937-1941, Stockholm ; ✗ 1912

— Kehl, 1944, Alger.

Exposé Critique

Autour de ces principaux auteurs, se groupent une multitude de chercheurs dont les travaux ont été plus ou moins fructueux.

Le biologiste reste perplexe devant une telle masse de tests de diagnostic précoce de la grosesse.

Pour choisir, il faut pouvoir déterminer la valeur de chacun de ces tests.

Cette valeur a pour facteurs : la spécificité, la fidélité, la précocité, la rapidité de lecture, la simplicité des techniques, le prix de revient.

Spécificité

La réaction positive ou négative doit pouvoir donner au médecin un diagnostic différentiel précis. Il faut que toute réaction positive certifie la présence d'une grossesse, et que toute réaction négative en affirme l'absence.

Voici un exemple : certains auteurs ont étudié la vitesse de sédimentation des hématies, et l'ont trouvée augmentée au cours d'une gestation. Mais nous savons que cette vitesse de sédimentation est également très augmentée au cours de la tuberculose, de la maladie rhumatismale, etc... Il est donc impossible d'affirmer une grossesse, à son début surtout, sur les résultats de ce seul test. Il ne peut prendre de valeur qu'associé à d'autres preuves. Il en est de même pour le test basé sur l'augmentation du nombre des hématoblastes. Cette recherche si importante du point de vue prophylaxie des phlébites

possibles, ne peut pas constituer un test spécifique de grossesse.

Nous pourrions multiplier les exemples, mais nous y reviendrons lors de la discussion de chaque méthode.

Fidélité

Les diverses méthodes doivent tendre par le choix et les perfectionnements de leurs techniques, à fournir 100 % de résultats exacts.

Les statistiques doivent porter pour chacune d'elles sur un grand nombre de cas, chaque cas rigoureusement suivi et contrôlé. Nous verrons que certains tests biologiques approchent de très près ce pourcentage, que d'autres accusent au contraire 65 à 70 % seulement de résultats exacts, ce qui est nettement insuffisant dans la pratique.

Ces deux premiers facteurs sont les plus importants, et aucune réaction ne sera retenue si elle n'est pas spécifique et fidèle.

Précocité

Il est évident que plus la réaction est précoce, plus elle est intéressante. La grossesse devient cliniquement certaine au 4e mois seulement.

Le diagnostic de laboratoire n'est donc utile que de l'origine au 4e mois; mais il doit être particulièrement précoce dans tous les cas d'urgence dont nous avons déjà parlé.

Rapidité de lecture

C'est également dans ces cas d'urgence que le Clinicien réclame une réaction de lecture rapide.

Nous verrons que certaines méthodes très spécifiques et très fidèles ne peuvent cependant être affirmatives qu'au bout de plusieurs jours, alors que d'autres donnent une réponse au bout d'une heure d'attente, par exemple la réaction de Galli-Mainini, ou de quelques minutes, comme la réaction de Bercowitz. Mais sont-elles alors suffisamment spécifiques ?

Il peut être souvent utile d'associer plusieurs méthodes et de confronter leurs résultats dans des cas douteux et qui demandent une solution rapide.

Simplicité des techniques

Chaque manipulation comporte un risque d'erreur. Le nombre des erreurs possibles sera donc facteur du nombre et de la difficulté des manipulations. D'autre part, certaines méthodes exigent un laboratoire bien outillé et un personnel très entraîné; d'autres peuvent être exécutées par des praticiens isolés et sans matériel. Reste à savoir si la simplicité et la rapidité ne nuisent pas à la spécificité et à la fidélité. Nous citerons un exemple : l'épreuve à la prostigmine.

Elle est à la portée de n'importe quel Praticien et même à la portée des Sages-Femmes. Donne-t-elle toute satisfaction ? Nous l'étudierons plus loin.

Prix de revient

La question du prix de revient est parallèle à celui de la simplicité des techniques, et chaque fois qu'une méthode demandera un matériel compliqué et un personnel coûteux, elle ne pourra guère être

utilisée que dans le milieu hospitalier ou chez une clientèle particulièrement aisée.

Certaines méthodes sont assez simples d'exécution, mais exigent l'achat d'animaux dont le prix est élevé; quelquefois, il est difficile de se les procurer; les lapines, par exemple, doivent être séparées du mâle depuis un mois, et peser un certain poids. Souvent, l'animal est tué par la toxicité de l'urine ou du sérum à analyser, et il faut se procurer un autre animal.

Ce point de vue, qui paraît au premier abord secondaire, ne peut pourtant être négligé en pratique journalière.

*
**

Voici donc les principaux facteurs qui nous permettront de déterminer la valeur scientifique et pratique de chaque réaction. Nous espérons ainsi faire œuvre utile.

Devant la masse de tests divers qui s'offrent à nous, on éprouve une impression de confusion. Une classification historique ne nous permet pas d'y voir clair. Une classification technique, très artificielle, ne satisfait pas notre esprit. Il nous paraît plus rationnel d'adopter une classification théorique, groupant les méthodes suivant les principes directeurs sur lesquels les chercheurs ont basé leurs travaux.

La grossesse entraîne en effet de profondes modifications dans l'organisme féminin : troubles de divers métabolismes, transformations hématologiques, histologiques, apparition de ferments de défense, d'anticorps spécifiques, enfin et surtout inondation hormonale dont la mise en évidence permettra non

seulement le diagnostic d'une grossesse normale au début, mais aussi de certaines grossesses pathologiques.

*
**

I. TESTS BASES SUR LES MODIFICATIONS DES METABOLISMES.

L'état de grossesse provoque des modifications des métabolismes que l'on peut mettre en évidence par l'étude physicochimique du sang et des urines.

1° EPREUVE DE LA GLYCOSURIE PHLORHIDZIQUE.

(Kanitzer et Joseph, de Berlin - 1920)

La femme enceinte est plus sensible que la femme normale à l'action de la phlorhidzine, qui déclenche l'apparition de glucose dans les urines.

Chez un sujet normal, on provoque la glycosurie par injection intra-musculaire ou sous-cutanée de 5 mg. de phlorhidzine. 2 mg. 5 suffisent chez la gestante. Cette glycosurie apparaît en une demi-heure et disparaît en quatre heures.

Ce test est d'une grande simplicité d'exécution, la réponse est rapide : une demi-heure; le prix de revient est négligeable. Par contre, il n'a aucune spécificité. Beaucoup de causes pathologiques peuvent abaisser le seuil de la glycosurie : diabète rénal, trouble hypophysaire, etc...

2° EPREUVE AU BENZOATE DE SOUDE.

La grossesse provoque une diminution importante de l'excrétion urinaire de l'acide hippurique, après ingestion de benzoate de soude.

On a fait des dosages de cet acide hippurique urinaire, mais la diminution du taux urinaire est difficile à interpréter, car l'excrétion est fonction de l'alimentation. Si celle-ci est exclusivement végétarienne, le taux de l'acide hippurique augmente. Si elle est carnée, le taux diminue. On note également des variations après un travail musculaire, après des fatigues quelconques.

On peut donc faire pour ce test les mêmes observations que pour le précédent : simplicité de recherche, lecture rapide, prix de revient négligeable, mais pas de spécificité.

3° TESTS PORTANT SUR LES MODIFICATIONS DU METABOLISME DU SOUFRE.

a) Réaction de Kossianov.

Il y a pendant la grossesse un taux élevé de soufre dans les phanères.

b) Réaction d'Afanosewski.

Cet auteur reprend la même idée en recherchant l'élévation du taux du soufre dans les cheveux. Une solution de bleu de méthylène est décolorée par les cheveux d'une femme enceinte en 10 à 15 secondes. La réaction ne se produit pas avant 90 secondes chez une femme non enceinte.

Cette technique si simple n'a cependant pas été retenue. Le métabolisme du soufre dans l'organisme est encore mal connu, et l'étude des variations de son taux est d'une interprétation difficile et douteuse.

4° ETUDE DES MODIFICATIONS DU METABOLISME DU FER.

Palacios Costa, Cioc et Irayzaz de Buenos-Ayres, ont publié récemment les résultats de leurs recherches. Ils reprennent les travaux d'Albers. Ils étudient les variations du taux du fer sérique, et trouvent que ce taux s'élève considérablement dès le début d'une grossesse.

Au cours des premiers jours qui suivent la conception, l'organisme maternel stocke du fer qu'il doit fournir au fœtus pour son développement. Le stockage s'accompagne d'une élévation du taux du fer sérique, qui passe de 80 γ en dehors de la grossesse, à 100 γ, pour atteindre 150 γ en moyenne pendant la grossesse. Cette modification est précoce : 15 jours environ après la suppression des règles. Le taux redevient normal dès l'expulsion de l'œuf ou la mort de l'œuf *in utero,* alors que la réaction de Galli-Mainini par exemple reste encore positive pendant plusieurs jours.

Chez une femme portant une môle non embryonnée, le dosage du fer indiquait un chiffre de 39 γ qui faisait conclure à l'absence de grossesse, alors que la réaction de Galli-Mainini était fortement positive. L'expulsion de cette môle non embryonnée explique la discordance des deux réactions.

Le dosage du fer sérique est donc un test de gravidité très fidèle et plus spécifique même que les tests d'activité du trophoblaste, tels que la réaction de Galli-Mainini. Sa technique est rapide, mais reste délicate, malgré les simplifications réalisées par ces auteurs. Elle nécessite un laboratoire bien outillé.

Son indication majeure est le cas de rétention d'œuf mort : la certitude de la mort de l'œuf est

apportée par la discordance de la positivité de la réaction de Galli-Mainini et un taux de fer sérique inférieur à 80 γ.

5° MODIFICATIONS DU METABOLISME DU CHOLESTEROL.

Le taux du cholestérol sanguin est très augmenté pendant la grossesse. Nous ne retiendrons pas le dosage du cholestérol comme test de grossesse, car il n'a pas une spécificité suffisante. De nombreuses causes pathologiques peuvent entraîner une augmentation analogue : troubles du métabolisme des graisses, troubles endocriniens, etc... Cependant, lorsqu'on pratique régulièrement ou systématiquement des dosages de cholestérol chez une femme, une augmentation importante rencontrée au début d'une aménorrhée doit faire penser à une grossesse.

6° MODIFICATIONS DU METABOLISME DE L'HISTAMINE.

(Marcou - Werlé - Ferrieu.)

L'histaminémie et l'histaminurie ne varient pas au cours de la grossesse normale. Leurs variations n'apparaissent que dans le cas de grossesse toxique : le taux de l'histamine, dans le sang et les urines, augmente.

Il ne s'agit donc pas d'un test de diagnostic de grossesse, mais d'un indice de toxémie gravidique.

7° REACTION DE MANOILOFF.

Action du sérum sanguin sur la théobromine.

Technique : V gouttes de sérum sanguin sont mélangées avec 1 cc. d'une solution aqueuse à 2 p. 100 de théobromine et 1 goutte de solution alcoolique de bleu de Nil à 2 p. 1.000.

Si la femme est enceinte, la réaction positive se traduit par un virage de la solution au jaune, puis au rose. Si elle ne l'est pas, virage au bleu, puis au mauve.

Cette réaction ne devient nette qu'au 2e mois de la grossesse; elle n'est donc pas très précoce. Les variations de couleurs sur lesquelles repose le diagnostic, sont très nuancées et difficiles à lire et à apprécier. Enfin, on obtient des réponses positives dans le cas de fibrôme, dans certaines aménorrhées non gravidiques, par exemple chez des femmes ménopausées.

La spécificité de cette réaction est donc insuffisante. Elle est pratiquement abandonnée à l'heure actuelle, malgré la simplicité de sa technique.

8° TEST AU VENIN DE COBRA.

Travaux de Calmette.

Une solution de venin de cobra ne détruit pas les globules rouges de bœuf ou de chèvre. Si l'on ajoute du sérum sanguin, une hémolyse se produit plus ou moins rapidement, suivant que le sérum est plus ou moins riche en graisse.

Or, le sérum d'une femme enceinte a sur cette hémolyse un pouvoir activant beaucoup plus élevé (surtout à partir du 3e mois) que celui d'une femme non enceinte.

Cette réaction n'est pas spécifique. Le sérum de femmes non enceintes, mais atteintes de tuberculose, de cancer, de démence, de maladies infectieuses, donne une réaction analogue.

De plus, elle n'est pas précoce.

9° PROCEDE DE SAMUELS.

Etude du temps de réduction de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine.

Au cours du cycle menstruel, ce temps subit d'importantes variations dues à l'ovulation et à la menstruation. Le temps est au contraire stable chez l'homme et la femme ménopausée : 140 secondes environ.

Pendant la gestation, les règles disparaissent et les oscillations cycliques sont supprimées : le temps de réduction reste constant.

La détermination du temps se fait à l'aide d'un cycloscope, après arrêt temporaire du flux sanguin dans les vaisseaux interdigitaux.

Les bandes d'absorption sont très nettes.

Il s'agit d'un test d'aménorrhée et non de grossesse. Cette réaction ne peut pas établir de diagnostic différentiel entre une aménorrhée gravidique et les autres aménorrhées. Les maladies infectieuses provoquent l'apparition de réactions positives en dehors de la grossesse.

La technique de cette réaction est délicate, et nécessite des examens nombreux et en série.

10° REACTION COLOREE DE L'HISTIDINE URINAIRE.

(Travaux de KAPPELLER-ADLER - Méthode de KNOOP)

On recueille les urines à jeun. On ramène la densité à 1.009 si l'urine est alcaline, à 1.005 si l'urine est acide. On débarrasse cette urine des phosphates et des sulfates, en y ajoutant goutte à goutte une solution de chlorure de baryum à 10 %, puis des

matières organiques en ajoutant goutte à goutte une solution de permanganate de potasse N/10, et l'on porte au bain-marie bouillant. L'excès de permanganate étant éliminé par quelques gouttes d'eau oxygénée à 5 %, jusqu'à teinte rosée du précipité, on filtre. A 5 cc. de cette solution devenue limpide, on ajoute 10 gouttes de solution bromée (2 cc. de brome pour 100 cc. d'acide acétique à 33 %). On laisse reposer dix minutes. La coloration jaune due au brome doit durer tout ce temps, mais peut s'affaiblir. On chauffe à la flamme à 50° environ, et l'on ajoute goutte à goutte une solution de carbonate d'ammoniaque (3 gr. pour 100 cc. d'ammoniaque diluée au demi). On porte au bain-marie à 95°. Il se produit en présence d'histidine, une coloration rouge, d'intensité variable, allant du rose au rouge vineux.

L'histidine se rencontre dans l'urine dès le début de la gestation, dans des proportions qui peuvent atteindre 20 mgr. par litre. L'apparition de ce corps est précoce, et son taux urinaire s'élève avec la consommation des protéines.

Un ferment hépatique est chargé de détruire l'histidine. L'activité de cette « histidinase » diminuerait en présence d'hormone gonadotrope. L'histidine serait donc caractéristique de la grossesse normale.

Dans les toxicoses gravidiques, on constate une diminution et parfois même, dans la forme grave, une disparition de l'histidine, qui est peut-être transformée en histamine.

Dans les cas de vomissements incoercibles et de prééclampsie, on trouve un taux d'histidine normal ou même abaissé avec élimination importante d'his-

tamine. A la période d'état de l'éclampsie, on ne retrouve plus ni histidine, ni histamine dans l'urine.

Des troubles endocriniens, l'excrétion urinaire d'amino-acides dans des cas d'affections hépatiques, d'autolyse tissulaire grave, de déficience alimentaire, de fibrome, peuvent conduire à des résultats aberrants.

On a également trouvé une histidinurie dans un cas de maladie de Cushing.

L'histidinurie ne se rencontrerait que dans l'espèce humaine.

En 1948, Ricketz, Carson et Sacks annoncent 94 % de résultats positifs sur 412 réactions pratiquées.

11° REACTION DE DIENTZ.

La grossesse provoque une élimination d'acides aminés dans l'urine. Il se produit une coloration violet-bleu en mettant en présence de l'urine et une solution de ninhydrine à 1 % ; mais elle n'est pas précoce. Malgré sa grande simplicité de technique, elle ne peut être comptée dans les réactions pratiques.

12° REACTION DE VISSCHER-BOWMAN.

On prélève l'urine le matin à jeun. A 1 cc. de cette urine, on ajoute une goutte d'eau oxygénée à 0,5 %, 5 gouttes de solution concentrée d'acide chlorhydrique, 5 gouttes d'une solution de cyanure de méthyle à 5 %. Après 25 minutes au bain-marie, on lit la réaction. Si la réaction est positive, on obtient une coloration rougeâtre et un précipité floculant.

Le mécanisme intime de cette réaction est mal connu. Les résultats peuvent être faussés par la présence d'albumine et de sucre (lactose et galactose, même à dose très faible).

Le succès momentané de cette réaction a été dû à la simplicité de sa technique et à la rapidité de sa lecture. Les causes d'erreurs sont nombreuses. Cette réaction pratiquée par ses auteurs, donnait 93 % de résultats exacts. Puis elle a été pratiquée par de nombreux auteurs d'une façon plus systématique et plus rigoureuse : le pourcentage de résultats exacts est tombé à 69,5 %.

Le pourcentage est trop faible pour que l'on puisse retenir cette réaction et l'utiliser couramment.

13° REACTION D'HEMOLYSE DE GLOBULES DE MOUTON.

(Recherches de Héraux et Grimaldi.)

Il s'agit d'une réaction empirique dont le mécanisme reste mystérieux.

Technique. — 1 cc. d'urines, fraîchement émises et filtrées, est mis en présence de 1/20 de centicube de globules de mouton, lavés et dilués au 1/6.

On lit les résultats après une heure à l'étuve à 37°.

Chez la femme enceinte, il y a persistance de la teinte rose, souvent avec hémolyse. Chez la femme non enceinte, on observe un virage au jaune sale tirant sur le marron avec floculation rapide et sédimentation.

Les auteurs qui ont présenté en 1943 cette réaction, annoncent 97,8 % de réponses exactes.

L'étude en a été reprise en 1949 par A. Héraux, à la clinique Tarnier. Il perfectionne la technique ;

le sang de mouton doit être défibriné. Il ajoute dans chaque tube préparé, quelques unités d'hormone gonadotrope d'extraction ou une goutte de sérum de femme enceinte. Le phénomène se lit ainsi beaucoup plus aisément.

La spécificité semble suffisante. La réaction est précoce : la positivité apparaît dans les jours qui suivent le retard de règles.

La réaction est fidèle. Héraux annonce 3,1 % d'erreurs pour 550 examens.

Sa lecture est délicate, et nécessite entraînement et habitude chez l'opérateur.

⁂

II. TESTS HEMATOLOGIQUES.

1° AUGMENTATION DU NOMBRE DES HEMATOBLASTES.

De nombreux auteurs ont remarqué que le nombre des hématoblastes croît au début de la grossesse. Ils ont voulu utiliser la numération des plaquettes comme un test de grossesse.

La technique employée est celle de Van Herwerden - Van-Goidsenhoven, avec adjonction au liquide de dilution d'un colorant vital, le crésyl bleu (Benhamou et Nouchy).

L'augmentation du nombre des globulins serait importante et régulière au cours de la grossesse ; mais s'il est facile à réaliser, ce test n'est ni spécifique, ni précoce.

2° AUGMENTATION DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION.

(Maria Alcieri - Bella Falta.)

Une accélération de la sédimentation globulaire se produit pendant la grossesse, mais elle apparaît

aussi dans de nombreux cas pathologiques : maladies infectieuses, tuberculose, affections rhumatismales.

Chez la femme enceinte, cette augmentation n'apparaît qu'au cours du 4e mois.

Il ne s'agit donc pas d'un test spécifique de grossesse.

3° AUGMENTATION DE L'HAPTOGLOBINE.

Jayle, Lacomme et Jamain (1946) établissent que le taux de l'haptoglobine reste inchangé pendant la grossesse. Il n'augmente qu'au cours du *post-partum*.

⁂

III. TESTS HISTOLOGIQUES.

Nous groupons dans ce chapitre les tests de grossesse basés sur l'étude des modifications histologiques du vagin, de l'endomètre et de la vessie qui apparaissent au début de la grossesse. L'évolution du cycle menstruel de la femme normale s'accompagne de modifications importantes et typiques de la muqueuse vaginale et de la muqueuse endométriale. La grossesse interrompt la succession des cycles, bouleverse l'équilibre endocrinien de la femme, et entraîne une transformation typique des muqueuses vaginale et utérine. L'étude de ces muqueuses par biopsie ou plus simplement par examen de leurs sécrétions, constitue donc un test de grossesse, surtout lorsqu'on dispose de points de comparaison : examens analogues pratiqués chez la femme au cours d'un cycle menstruel normal.

1° BIOPSIE VAGINALE ET SECRETIONS VAGINALES.

Trés précocement, dès le 5e ou le 6e jour après la conception, on trouve une muqueuse très épaissie, dont la couche basale devient claire, vacuolaire, avec des inclusions de glycogène très abondantes. Le diagnostic de grossesse pourrait donc être posé avant tout retard de règles par une biopsie.

Mais la biopsie vaginale est douloureuse, difficilement acceptée par la patiente sans nécessité absolue. Il est plus simple et tout aussi instructif, d'examiner les sécrétions vaginales. Elles reflètent exactement les modifications histologiques de la muqueuse. Elles peuvent être mises en évidence par de simples frottis colorés par la méthode de Papanicolaou ou une méthode analogue. On y trouve une forte proportion de cellules acidophiles dont le pourcentage passe de 15 % à la veille des règles, ou de 60 % au moment de l'ovulation, à 80 % au début d'une grossesse.

On y trouve aussi de nombréuses cellules naviculaires et d'assez nombreux leucocytes (polynucléaires et mononucléaires). Cet aspect cytologique typiquement gravidique s'accompagne de deux signes très nets, particulièrement faciles à constater : l'abaissement du pH et la prolifération des bacilles de Doderlein.

Au cours du cycle menstruel normal, le pH oscille entre 4,5 et 5, atteignant sa valeur la plus basse 4,5 au moment de l'ovulation et quatre jours avant les règles. Dès le 5e ou le 6e jour de la grossesse, le pH diminue et atteint 4,2 et 4. C'est un test de grossesse très précoce et facile à lire à l'Inoscrib.

La prolifération du bacille de Doderlein est un signe parallèle à l'abaissement du pH. Au cours du cycle menstruel, le bacille de Doderlein apparaît sous forme de granulations au moment des règles, puis il se multiplie et s'allonge, devient granuleux et tombe en poussière la veille des règles. Lorsqu'il y a grossesse, il se multiplie et s'allonge d'une façon considérable, et cela très précocement, avant tout retard de règles. Le test vaginal de grossesse, test triple : pH et aspect cyto-bactériologique, est un test précoce, de réalisation pratique, facile et très fidèle. Une seule cause d'erreur : il ne peut constituer un diagnostic différentiel avec les aménorrhées hyperhormonales par excès de folliculine, car ces aménorrhées provoquent des modifications identiques de la muqueuse vaginale et de sa sécrétion.

2° BIOPSIE DE L'ENDOMETRE.

La biopsie de l'endomètre est un excellent test de grossesse, mais il ne peut pas être employé systématiquement, car le prélèvement de muqueuse utérine à la canule de Novack est un danger pour l'évolution de la grossesse.

Au cours du cycle menstruel, la muqueuse utérine subit des modifications typiques en rapport avec le rythme hormonal : sécrétion de folliculine pendant la phase préovulaire, et association folliculine/progestérone pendant la phase lutéale. Cette phase lutéale se traduit par l'apparition de la dentelle endométriale. La grossesse entraîne un développement considérable de la dentelle endométriale et l'apparition de cellules déciduales gravidiques. Le gynécologue qui a pratiqué une biopsie de l'endomètre chez une femme enceinte, dans l'ignorance de cette grossesse, peut poser ainsi un diagnostic

précoce et certain de grossesse. Il n'y a qu'une seule cause d'erreur : une hyperactivité du corps jaune, qui provoque des modifications pseudo-gravidiques de la muqueuse utérine.

3° ETUDE DU SEDIMENT DES URINES VESICALES.

La grossesse provoque des modifications histologiques de la muqueuse vésicale analogues à celles de la muqueuse vaginale. Elles peuvent être mises en évidence par l'étude du sédiment des urines vésicales colorées par la méthode de Papanicolaou.

On prélève par sondage les urines vésicales, et l'on trouve dans les urines des femmes enceintes des cellules typiques : cellules naviculaires, très vacuolisées. Les vacuoles sont gorgées de glycogène. Le noyau est situé à la périphérie de la cellule ou à l'un de ses pôles.

La lecture des lames colorées est délicate, et nécessite un observateur très averti.

***

IV. APPARITION DE FERMENTS DE DEFENSE ET REACTIONS IMMUNOLOGIQUES.

Peut-on considérer la grossesse comme une forme de parasitisme ? Le Pr Laffont, dès 1908, emploie le terme de « Parasitisme fœtal ». L'œuf se comporte comme un corps étranger dans l'organisme maternel. Sa présence provoque chez la mère l'apparition de ferments de défense et d'anticorps. Nous groupons dans ce chapitre les réactions qui ont pour

but d'identifier la grossesse en décelant la présence de ces ferments de défense ou de ces anticorps spécifiques.

A) APPARITION DE FERMENTS DE DEFENSE.

1° Réaction d'Abderhalden.

1912 (Stockholm - 1937)

Les villosités choriales qui se développent dans l'utérus jouent le rôle d'albumines étrangères introduites dans l'organisme maternel. Celui-ci réagit par la production de ferments de défense : une diastase antiplacentaire. Cette diastase, capable de disloquer les protéines placentaires pour les transformer en acides aminés, a été étudiée par ABDERHALDEN.

Sa mise en évidence constitue un test de grossesse.

Technique de la réaction

On prépare un fragment de placenta rigoureusement exsangue, grâce à un lavage minutieux. On place ce fragment au contact de sérum de femme enceinte, à l'étuve à 37°, dans un tube dialyseur imperméable aux albumines et immergé dans l'eau pure. Les acides aminés dialysables passent dans le liquide extérieur. Ils y sont décelés par la coloration violet bleu qu'ils donnent en présence d'une solution de ninhydrine à 1 %, à raison de 0 cc. 2 de cette solution pour 10 cc. de liquide obtenu après 16 heures d'étuve.

Cette réaction, assez délicate à réaliser, présente un grand intérêt théorique. Dans la pratique, elle manque de spécificité.

Chez les femmes non enceintes, certaines tumeurs (fibrôme, cancer) peuvent faire apparaître des ferments de défense capables d'attaquer les albumines placentaires.

Eiger, Grossmann et Kleineziski emploient l'interféromètre de Hirsch pour mettre en évidence les diastases antiplacentaires. Ils mettent en évidence le sérum à examiner avec des opzimes placentaires, et après un séjour de 24 heures à l'étuve, ils lisent la réaction à l'interféromètre.

Comme la réaction d'Abderhalden, la réaction interférométrique manque de spécificité.

Il en résulte qu'une réaction négative certifie l'absence de grossesse, mais qu'une réaction positive n'est pas probante : elle ne permet pas d'établir le diagnostic différentiel entre grossesse et tumeur.

2° Pouvoir antitryptique du sérum.

On a constaté au début de la grossesse, un accroissement important et précoce du pouvoir antitryptique du sérum maternel. Certains auteurs ont étudié cette réaction et ont cherché à l'utiliser comme test de grossesse.

Méthode de Marcus

Techniques de Roux et Savignac, de Stevenin et Lebreton.

La détermination du pouvoir antitryptique du sérum se fait en étudiant l'action d'une goutte de dilutions croissantes de ce sérum dans une solution de trypsine, sur une plaque d'agar-agar au lait.

Ce pouvoir est considérablement accru dès le début de la grossesse, avec maximum au 6e mois.

Cette réaction ne présente aucune spécificité, car de nombreuses maladies peuvent provoquer une réaction semblable : affections génitales (fibrôme, kyste, annexites), affections générales (cancer, tuberculose, goitre, etc...).

3° Apparition d'une di-amino-oxydase.

Zeller met en évidence ce ferment dans le sérum de la femme enceinte, par dosage de l'ammoniaque après action du sérum sur la cadavérine.

Ces travaux n'ont pas été poursuivis.

*
**

Telles sont les principales réactions qui ont pour but de diagnostiquer la grossesse en mettant en évidence des ferments de défense spécifiques.

D'autres tests ont pour but de mettre en évidence des anticorps spécifiques : ce sont les réactions immunologiques.

B) REACTIONS IMMUNOLOGIQUES.

1° Méthode au sérum de lapin préparé.

(Bussard et Grabar.)

Ces auteurs immunisent des lapins par des injections intraveineuses répétées d'hormones chorioniques. Le sérum de ces lapins précipite ensuite électivement l'hormone gonadotrope humaine.

2° Réaction de déviation du complément.

Laffont (1908) utilise le liquide amniotique comme antigène.

Fieux et Mauriac préparent un antigène spécial à base d'extraits placentaires et fœtaux.

Ces méthodes ne présentent pas une spécificité suffisante. D'autre part, elles ne sont pas suffisamment précoces (2e mois de grossesse) pour permettre de poser le diagnostic d'une grossesse.

3° Réactions cutanées, intradermiques et pupillaires.

Certains auteurs ont eu l'idée de mettre en évidence les anticorps spécifiques de la grossesse, dont nous venons de parler, par des réactions très simples, de lecture rapide et évidente : réactions cutanées, intradermiques ou pupillaires. Toutes ces réactions diffèrent les unes des autres par la technique de l'injection et par le choix de l'antigène.

Pollatschek et Porges (1929) emploient l'hormone gonadotrope en injections intradermiques. Chez la femme enceinte, la réaction est négative. Chez l'homme et la femme non enceinte, on voit apparaître une aréole érythémateuse de 35 à 40 mm. dans la demi-heure qui suit l'injection.

Gilfillen et Greeg utilisent l'antuitrin S. L'intérêt de cet antigène porte sur le fait qu'il pourrait servir à dépister la présence de cellules déciduales, même en proportion minime. On pourrait ainsi déceler un avortement incomplet ou un chorio-épithéliome.

Gruskin emploie un antigène placentaire. D'autres essais ont été tentés avec la progestine, le colostrum, mais Mario Pezzini et Ottolenghi, en 1947, reprenant l'étude de tous ces tests cutanés, leur dénient toute valeur, sauf peut-être pour le colostrum.

Réaction de Bercowitz

Réaction de Bercowitz en 1930. Etude reprise en 1936 par Laffont, Fulconis et Cohen-Solal à la Maternité d'Alger.

La technique en est simple : on prélève du sang de la femme à examiner, et l'on instille une goutte de ce sang, préalablement citraté, dans l'œil de la femme, l'autre œil servant de témoin et de contrôle.

Si la femme est enceinte, il y a, au bout de 2 à 3 minutes, une modification de la pupille : soit mydriase ou myosis, soit changement de forme, ovalisation ou verticalisation.

Laffont et Fulconis ont cherché si ces différences dans la forme de la pupille avaient une signification ; mais ils ne concluent pas.

Le mécanisme de cette réaction est mal élucidé. Il tient à une propriété particulière du sang et non de l'œil, puisque Pouliot découvre le même phénomène en instillant l'œil du mari.

En dépit de sa grande simplicité d'exécution et de lecture, cette réaction n'est pas un test suffisamment spécifique de grossesse.

*
**

V. REACTIONS PHARMACO-DYNAMIQUES.

Les tests pharmacodynamiques connaissent une vogue récente et justifiée. Par injection d'hormone, de prostigmine, etc... le clinicien atteint un double but :

1° Diagnostic différentiel entre aménorrhée gravidique et aménorrhée non gravidique.

2° Réapparition des règles, s'il n'y a pas grossesse.

1° TEST DE LORRINCZ.

Cet auteur utilise l'action de l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse. 1 unité 1/2 de cette hormone, injectée par voie intraveineuse, provoque chez la femme enceinte une contraction utérine palpable qui dure de 4 à 5 minutes. Cette contraction ne se produit pas s'il n'y a pas de grossesse. Elle est indolore, et n'a aucun inconvénient, ni pour la mère, ni pour l'embryon ou le fœtus.

Ce test n'est cependant pas très usité.

2° TEST DE GARRET.

Garret pratique 3 injections intramusculaires de 1 mg. d'œstrone en solution huileuse. Les trois injections doivent être faites dans un délai de cinq jours. Lorsque la femme n'a pas ses règles dans les vingt-quatre heures qui suivent la dernière injection, on peut conclure à une grossesse.

Ce test n'est, évidemment, pas applicable à des malades présentant des hémorragies.

L'auteur rapporte 250 observations sans une seule erreur. Il n'a pas essayé ce test en cas de diagnostic possible de grossesse extra-utérine.

3° TEST DE SOSKIN.

(Chicago - 1940.)

On injecte pendant trois jours consécutifs de 1 à 4 cc., soit de 0,5 à 2 mg. de prostigmine. Chaque ampoule contient 0,5 mg. de prostigmine.

Si les règles ne réapparaissent pas dans les deux jours qui suivent la dernière injection, il y a grossesse, sinon l'écoulement hémorragique survient.

Grâce à sa simplicité d'exécution et de lecture, ce test connaît un grand succès. Il rend de grands services au Clinicien qui n'a pas de laboratoire à sa disposition.

Il est l'objet, cependant, de certaines critiques.

La prostigmine est un vagomimétique qui peut entraîner des désordres dans un organisme, surtout si celui-ci est déjà hypervagotonique. Il faut donc, avant de l'utiliser, étudier l'équilibre vago-sympathique du sujet.

La prostigmine est un vaso-dilatateur et provoque une forte hyperémie utérine. Certains auteurs redoutent donc un avortement possible au début d'une grossesse, et recommandent la plus grande prudence dans son emploi.

D'autre part, certaines aménorrhées non gravidiques ne cèdent pas à la prostigmine, et cela se conçoit facilement : la pathogénie des aménorrhées est d'une trop grande complexité pour obéir à un seul traitement. Ce sont surtout les aménorrhées dues à une hypovagotonie qui cèdent à la prostigmine.

Le test à la prostigmine est donc pratique, précoce et suffisamment spécifique pour mériter le titre de test de grossesse ; mais il doit être pratiqué avec prudence, et ses résultats doivent être interprétés avec discernement.

*
**

A la fin de ce premier chapitre, il semble que de tous les tests énumérés, nous devions retenir :

1° Les tests pharmacologiques à l'œstrone et à la prostigmine, à cause de leur facilité ;

2° Le dosage du fer sérique, d'une technique plus difficile, mais précieuse pour diagnostiquer la mort du fœtus *in utero*, et qui peut s'associer utilement au dosage de l'hormone gonadotrope dans le diagnostic de chorio-épithélioma ou de môle hydatiforme ;

3° La recherche de l'histidine urinaire, dont la technique est simple, qui demande à être expérimentée sur une plus grande échelle.

CHAPITRE III

Tests Hormonaux

GENERALITES

Nous abordons maintenant le chapitre essentiel du diagnostic de la grossesse, basé sur l'étude des hormones urinaires et sanguines de la femme pendant la gestation.

De toutes les modifications apportées par la grossesse à l'organisme maternel, la plus considérable, la plus évidente est l'inondation hormonale gravidique. Nous ne voulons pas résumer ici la magistrale endocrinologie de la gestation, du Pr Courrier. Nous allons indiquer schématiquement les signes gravidiques endocriniens qui se traduisent par des modifications hormonales du sang et des urines. Ces modifications peuvent être mises en évidence par des tests biologiques et chimiques, qui permettent de poser à coup sûr un diagnostic de grossesse et même de déceler certaines grossesses pathologiques.

Deux grands faits endocriniens marquent le début de la grossesse : l'édification du corps jaune de gestation, et l'apparition d'une glande nouvelle, le placenta, dont l'activité endocrinienne est considérable et précoce.

Le corps jaune de gestation, persistance du corps jaune menstruel, secrète de la progestérone en quantité progressivement croissante. Son produit

d'élimination est le prégnandiol, que l'on peut doser chimiquement dans les urines, sous sa forme de glycuronate de prégnandiol. Par contre, la progestérone, qui n'existe que dans le sang, n'est pas pratiquement dosable par une méthode biologique.

Le placenta est une glande endocrine d'activité multiple. Il sécrète l'hormone chorionique, qui est une hormone gonadotrope. Cette hormone chorionique peut être considérée comme l'hormone de la grossesse. Au cours du cycle menstruel, une hormone gonadotrope de même type est sécrétée par l'hypophyse, déversée dans le sang circulant et éliminée dans l'urine. Son maximum précède immédiatement l'ovulation ; mais, même à ce moment, le taux de l'hormone gonadotrope dans le sang et dans les urines est à peine dosable. Il est difficile d'en séparer les facteurs : facteur A de maturation folliculaire, facteur B de lutéinisation, et un facteur de prélutéinisation. L'hormone chorionique est un prolan B, tandis que l'hormone hypophysaire, que l'on peut déceler et doser chez les femmes ménopausées et castrées, est un prolan A.

L'hormone chorionique apparaît dans le sang et les urines de la femme, dès que les premières villosités choriales commencent à se développer; normalement, à la fin de la deuxième semaine qui suit la fécondation. Dans certains cas de grossesse tubaire où l'implantation et le développement des villosités choriales est très précoce et rapide, l'apparition de grandes quantités d'hormone choriale dans le sang et les urines est également particulièrement précoce et rapide.

Le placenta intervient certainement dans la sécrétion et dans le métabolisme des autres hormones;

folliculine et progestérone. L'accroissement du taux de folliculine dans le sang et dans les urines est lent et progressif, comme, d'ailleurs, celui de la progestérone et du prégnandiol.

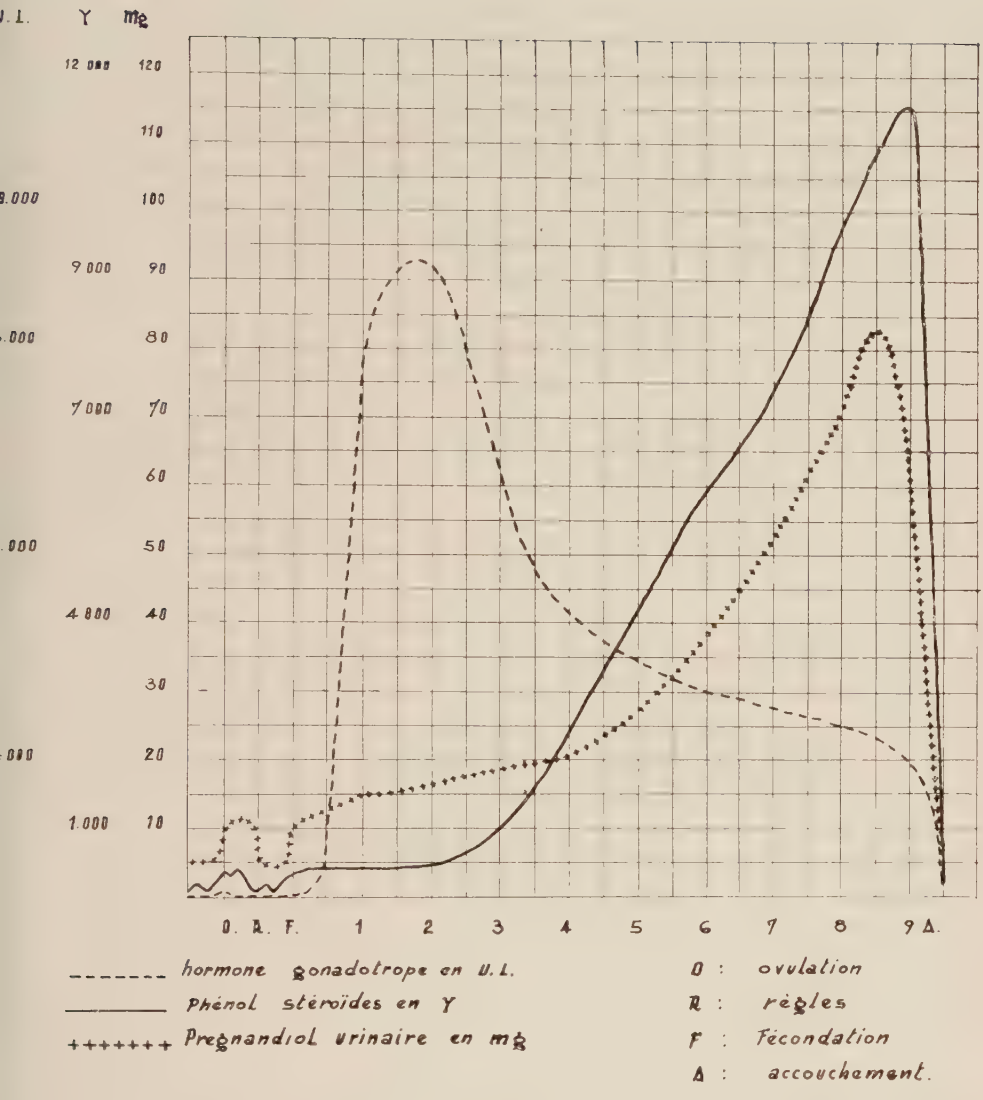
Les modifications hormonales du sang et des urines de la femme enceinte sont schématisées par les courbes suivantes, que nous avons volontairement représentées sur le même graphique et faisant suite aux deux cycles menstruels qui ont précédé la fécondation.

Les courbes ont été établies d'après les résultats des recherches effectuées au Laboratoire de la Maternité d'Alger par Bourgarel, en parfaite concordance avec les travaux du Pr Jayle et de Mme et M. Hinglais.

Cette figuration synchronisée des trois courbes permet de voir d'un coup d'œil que l'élévation précoce et considérable du taux de l'hormone gonadotrope dans le sang et les urines, est le fait majeur de l'endocrinologie de la gestation.

La recherche et le dosage de l'hormone gonadotrope, est et restera le test de grossesse par excellence.

La comparaison des courbes gravidiques avec les courbes menstruelles met en évidence l'importance de l'inondation hormonale. L'élévation des taux du prégnandiol et de la folliculine est considérable, bien que moins précoce, et le dosage du prégnandiol et de la folliculine est un test de grossesse après le 2e mois. Enfin, les dosages de ces hormones à tous les moments de la grossesse, surtout lorsqu'ils sont associés, sont un excellent moyen d'investigation pour déceler les anomalies de la grossesse en cours : rétention d'œuf mort, diminution de la vitalité de



TAUX DES VARIATIONS PENDANT LA GROSSESSE ET PENDANT LE CYCLE MENSTRUEL PRECEDANT LA GROSSESSE.

PLANCHE I

l'œuf avec hypoactivité placentaire, grossesse toxique avec hyperactivité placentaire, môle hydatiforme, etc...

La pratique de ces dosages permet d'intervenir à temps, en instituant une thérapeutique hormonale appropriée dans les cas d'avortement à répétition (déficit ou excès de progestérone, déficit ou excès de folliculine).

*
**

L'HORMONE GONADOTROPE

L'hormone gonadotrope n'est pas chimiquement connue; elle est décelée et dosée par des réactions biologiques. Il s'agit d'une très grosse molécule de protides liés à des polysaccharides. Ses principales propriétés chimiques sont bien connues : elle est insoluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans l'éther; elle peut être précipitée par l'acide benzoïque; elle est soluble dans l'eau. Elle est facilement détruite par la chaleur. L'identification de sa personnalité chimique, but actuel de nombreuses recherches, permettrait d'énormes progrès. A l'heure actuelle, elle n'est définie que biologiquement : comme son nom l'indique, elle agit spécifiquement sur les gonades des hommes et des animaux.

Voici le fait capital : l'hormone gonadotrope n'a pas de spécificité zoologique, et agit sur les deux sexes. Cela a été établi dès 1928, d'une façon définitive, par les travaux du Pr Kehl d'Alger, exposés dans sa thèse de Docteur ès-Sciences : *Absence de spécificité zoologique des commandes chimiques hormonales dans le domaine sexuel.* Le champ des investigations est donc très étendu, et le nombre des

animaux-tests considérable. Il n'est limité que par la nécessité d'éliminer l'action de l'hypophyse de l'animal-test. Il faut utiliser comme réactif des animaux impubères ou des animaux hypophysectomisés. Certaines exceptions permettent d'excellents résultats; parmi les mâles, les Batraciens éliminent des spermatozoïdes spontanément, pendant une courte période de rut; pendant le reste de l'année, on ne trouve des spermatozoïdes dans l'urine qu'après injection d'hormone gonadotrope. Chez les femelles, la Lapine est un animal à ponte ovulaire provoquée par l'accouplement. Chez une femelle isolée, l'injection d'hormone gonadotrope provoque dans les ovaires l'apparition de follicules hémorragiques spécifiques. Chez les Batraciens, en dehors d'une courte période de rut, les femelles ne pondent des œufs que sous l'action d'une injection d'hormone gonadotrope.

Devant la masse considérable des tests biologiques décelant ou dosant l'hormone gonadotrope, on reste perplexe. Chaque méthode nécessite la définition d'un seuil de réaction et d'une unité biologique parfaitement précise. Il est difficile d'établir les concordances et les correspondances des unités biologiques ainsi définies.

Le seuil de réaction de l'hyperhémie ovarienne de la rate à la 3e heure, est différent du seuil de la réaction lue à un autre moment, et encore plus différent du seuil de réaction sur la souris femelle par exemple. La définition d'une unité internationale permet la systématisation de ces résultats, mais d'une façon un peu illusoire, car certains tests mettent en évidence plutôt l'action du facteur lutéinisant, tandis que d'autres s'attachent davantage au

facteur de maturation folliculaire. La séparation réelle des deux principes étant impossible à réaliser, à cause de leur symbiose et de l'augmentation « effect » d'Evans. Cette question d'unité a une importance considérable pour les dosages. Elle en a beaucoup moins lorsqu'il s'agit du test simple de grossesse, qui décèle un taux gravidique d'hormone. Lorsqu'il s'agit d'un dosage d'hormone gonadotrope, il est préférable d'avoir toujours recours au même test, et en particulier au test lapin.

Les travaux d'Hinglais, exactement corroborés par les travaux parallèles du Laboratoire de la Maternité d'Alger, font autorité. Les dosages d'hormone gonadotrope devront donc toujours être exprimés en unités-Lapin; cette unité est l'unité étalon.

Ces travaux ont permis de dessiner la courbe du taux sanguin de l'hormone gonadotrope au cours de la grossesse normale.

L'hormone gonadotrope, sécrétée par le trophoblaste, apparaît dans le sang à la fin de la deuxième semaine qui suit la fécondation. Le taux hormonal croît très vite : il atteint et dépasse 1.000 unités, quatre ou cinq jours après la date des règles manquantes. Il augmente rapidement, et dessine un clocher au deuxième mois, dépassant souvent 20.000 unités-Lapin (U.L.). Il décroît rapidement pour se stabiliser vers 10.000 U.L. au troisième mois. A partir du quatrième mois, il dessine ensuite une courbe descendante plus ou moins rapide ou plus ou moins incurvée, qui reste supérieure à 1.000 U.L. jusqu'à l'accouchement. Après la délivrance : chute brutale. Le taux sanguin de l'hormone gonadotrope est un fidèle reflet de l'activité trophoblastique du placenta.

L'homme de laboratoire et le clinicien doivent toujours se référer à cette courbe pour chaque réaction et pour en interpréter les résultats.

Certaines réactions faussement négatives ont simplement été pratiquées trop tôt. Certains taux élevés d'hormone gonadotrope sont faussement estimés pathologiques, alors qu'ils correspondent simplement au clocher du 2e mois.

Nous avons toujours parlé jusqu'ici du taux de l'hormone gonadotrope dans le sang. Nous considérons en effet qu'un dosage d'hormone gonadotrope ne doit être pratiqué que sur le sang. L'hormone gonadotrope urinaire est la fraction d'hormone éliminée, et son taux dans l'urine varie : 1° avec la concentration de l'urine; 2° avec le pH de l'urine ; 3° avec l'activité métabolique du foie et du rein. De plus, la conservation de l'hormone est meilleure dans le sang que dans l'urine. Il est cependant nécessaire d'utiliser les urines, chaque fois qu'une extraction s'impose.

Lorsqu'il s'agit d'un simple test de grossesse, on peut employer indifféremment le sang ou l'urine. Lorsqu'on utilise l'urine, il faut tenir compte des conditions de densité, de pH, de conservation et de toxicité pour les animaux.

Nous parlerons successivement des réactions sur les animaux femelles et sur les animaux mâles, réservant un chapitre spécial au test Lapine, puis au dosage d'hormones.

*
**

I. REACTIONS SUR LES FEMELLES.

Ces réactions sont très nombreuses. Les plus importantes sont celles d'Ashheim-Zondek sur la souris, et celle de Friedmann-Brouha sur la lapine.

1° Réaction d'Ashheim-Zondek.

La réaction d'Ashheim-Zondek est la plus ancienne. Elle date de 1927. Elle a servi d'étalon pour établir la valeur des autres. Elle est actuellement détrônée dans le domaine pratique, par celle de Friedmann-Brouha, à cause de son délai de réponse trop long. Elle n'est plus employée que dans les cas où la quantité d'hormone à déceler est très faible, puisque la souris impubère est l'animal réactif le plus sensible à l'hormone gonadotrope.

Ashheim et Zondek, par l'injection d'hormone gonadotrope, provoquent une réaction ovarienne spécifique que l'on peut constater :

— par l'examen de l'ovaire ;

— par la mise en évidence des phénomènes secondaires qui sont déclanchés par la sécrétion folliculinique de l'ovaire excité par l'injection d'hormone gonadotrope : ouverture du vagin, apparition du rut (examen des frottis vaginaux suivant les méthodes d'Allen-Doisy) ; l'animal devient pubère.

Ashheim et Zondek utilisent des Souris. Ils choisissent 5 souris femelles impubères, de 3 semaines environ, pesant de 7 à 10 grammes. La puberté apparaît en effet après 12 grammes. Chaque animal reçoit 3 injections sous-cutanées de 0,2 à 0,4 cc. d'urine, échelonnées sur 48 heures. La réponse est donnée le 6e jour. Si la réaction est positive, la puberté apparaît précocement : ouverture du vagin, œstrus et superovulation avec lutéinisation de certains follicules, tandis que d'autres sont nettement hémorragiques. Les ovaires sont visibles à l'œil nu, on les examine à la loupe. Pour une réponse posi-

tive, il faut tenir compte seulement des follicules hémorragiques, témoins spécifiques de l'action de l'hormone chorionique sur l'ovaire. L'œstrus et l'ouverture du vagin pourraient être provoqués par la présence d'un excès de folliculine. D'autre part, la présence de follicules mûrs, non hémorragiques, pourrait déceler non une grossesse, mais un excès de prolan A (début de ménopause, par exemple).

Ashheim et Zondek affirment 98 % de résultats exacts. Le pourcentage a été confirmé, depuis, par d'innombrables travaux.

Les souris sont des animaux peu coûteux, prolifiques, de facile entretien.

Le seul point faible de cette méthode est de ne donner une réponse qu'au bout de six jours, délai trop long dans la pratique courante.

2° Deuxième méthode d'Ashheim.

(Test du rat femelle.)

Nouvelle technique décrite en 1946.

Deux rates impubères de 4 à 5 semaines, pesant de 25 à 35 grammes, reçoivent une injection de 0,5 centicube d'urine. 72, 84 et 96 heures après, on recherche les cellules vaginales kératinisées.

Les animaux ne sont pas sacrifiés. Cette méthode est donc économique et rapide, mais moins sûre que la précédente. La réaction peut en effet être positive en dehors de la grossesse, si la femme a été soumise à une thérapeutique par les œstrogènes, ou si elle est en état d'hyperfolliculinémie. Il faut également penser à éliminer la possibilité d'une puberté précoce et spontanée chez la rate en expérience.

3° Méthode de Probster.

Cet auteur utilise également des rates impubères, et opère dans les mêmes conditions qu'Ashheim ; mais il sacrifie les animaux, et recherche la présence de corps jaunes sur l'ovaire.

Cette réaction présente les mêmes caractères de spécificité que celle d'Ashheim chez la souris; mais la rate est moins sensible.

4° Méthode de Reiprich.

Méthode de 1930, reprise en 1940 par Franck, puis par Ashheim et Varangot en 1945, et par Fried aux Etats-Unis.

Le diagnostic de la grossesse est établi sur la constatation de l'hyperémie ovarienne provoquée chez la rate impubère par l'injection d'hormone gonadotrope.

Reiprich utilise l'action vaso-dilatatrice de l'hormone gonadotrope sur l'ovaire. Il se sert de trois rates albinos impubères de 20 à 25 grammes, et âgées de 3 semaines. L'ovaire est, à ce moment, blanc anémique. Reiprich injecte à chacune des rates 4 cc. d'urine ou de sérum, soit 2 cc. de chaque côté du dos. Les animaux sont sacrifiés dix heures après, ce qui représente le moment du maximum de sensibilité. On les asphyxie au tampon d'éther, pour éviter toute hémorragie. La réaction est positive s'il y a hyperémie ovarienne.

Fried et Rekoff accélèrent l'obtention de la réponse, et la donnent une heure seulement après l'injection d'urine, en injectant en même temps un peu d'extrait hypophysaire. Cet extrait rend l'ani-

mal plus sensible à l'action de la gonadotrophine chorionique, mais ne peut agir seul.

Leurs statistiques montrent 97,5 % de diagnostics exacts, ce qui est très satisfaisant.

Fried et Rekoff utilisent des rates albinos de race Wistar, âgées de 1 mois. Ils recommandent d'injecter au moins trois rates pour chaque spécimen d'urine.

Ces quatre tests reposent sur la constatation de l'action de l'hormone gonadotrope sur les organes génitaux d'animaux femelles impubères.

5° Test d'Hogben.

Le test d'Hogben est, lui, basé sur l'action de l'hormone gonadotrope sur un animal femelle, sexuellement mûr; l'hormone gonadotrope déclanche la ponte chez les femelles de Batraciens, en dehors des périodes de rut.

Hogben opère sur le Crapaud femelle du genre *Xenopus levis*. Il injecte à plusieurs Crapauds 1 à 2 cc. d'urine dans le sac lymphatique dorsal. Puis chaque animal est ensuite placé dans un bocal, sur une plateforme perforée, pour qu'il ne puisse manger son frai, et maintenu à l'obscurité. L'expérience montre que la captivité n'entrave pas le fonctionnement de l'ovaire chez l'animal normal.

On recherche les œufs pondus 6 à 8 heures après l'injection.

Ce test offre de nombreux avantages : la réponse est rapide, facile à lire, l'animal n'est pas sacrifié pour la lecture de la réaction, il peut resservir plusieurs fois : un mois après si la réaction est positive, huit jours après si elle est négative; mais plu-

sieurs Crapauds sont nécessaires pour éviter les réponses négatives erronées.

Les Crapauds originaires d'A.O.F., par exemple, s'acclimatent assez bien et se reproduisent sous nos climats, mais à condition d'en faire un élevage rationnel.

Cette réaction a été essayée sur les Batraciens femelles de nos régions, et, en particulier, sur les Grenouilles et Crapauds algériens (travaux du Laboratoire de la Maternité). Les résultats obtenus ont été trop inconstants pour présenter un intérêt pratique.

6° Test de Friedmann-Brouha.

La réaction de Friedmann-Adèle Brouha est certainement la réaction de grossesse la plus connue, la plus régulièrement pratiquée et la plus sûre de toutes. Découverte par Zondek, elle a été étudiée par Friedmann et Adèle Brouha, qui l'ont fait entrer dans le domaine pratique. Signalons en passant que les travaux essentiels sur ce sujet ont été menés à bien à la Faculté d'Alger. Brindeau H. et M. Hinglais ont apporté à cette méthode les derniers perfectionnements, et en ont fait une méthode quantitative : le dosage de l'hormone gonadotrope, dont nous parlerons plus loin. Au Laboratoire de la Maternité d'Alger, des expériences parallèles ont été pratiquées à la même époque, et ont donné des résultats identiques. Ils ont fait l'objet de plusieurs communications.

Le principe de cette méthode est basé sur le fait que la Lapine est un animal à ponte ovulaire provoquée. L'ovaire de la Lapine est perpétuellement au repos. La ponte ovulaire n'apparaît qu'au mo-

ment du coït fécondant, ou artificiellement par injection d'hormone gonadotrope. L'ovaire de la Lapine isolée ressemble à un petit haricot rose, lisse, présentant de minuscules follicules rose pâle. L'injection de prolan B transforme complètement l'aspect de cet ovaire, en provoquant l'apparition d'énormes kystes hémorragiques noirs, qui peuvent être très nombreux. L'ovaire prend un aspect mûriforme.

Technique de la Maternité d'Alger

La technique que nous décrivons est celle qui est pratiquée quotidiennement à Alger par BOURGAREL, au Laboratoire de la Maternité d'Alger. Nous en rapportons minutieusement la technique, car chaque détail a son importance, non seulement pour les dosages d'hormone comme nous le verrons dans le chapitre suivant, mais même pour un simple diagnostic de grossesse.

Choix de l'animal. — Nous utilisons une Lapine pubère de 1.500 gr. à 2 kg., âgée de 4 mois au moins et séparée du mâle depuis un mois.

L'emploi d'animaux trop jeunes, ou d'un poids insuffisant, expose à des erreurs. Par contre, l'emploi de Lapines plus âgées ou même, par hasard, d'une Lapine pleine, n'entraîne pas de causes d'erreur.

Laparotomie exploratrice. — L'opération préalable pour examiner les ovaires, a une importance capitale. Elle permet non seulement d'éliminer les animaux qui présentent par hasard un ou plusieurs kystes hémorragiques sur un ovaire, mais surtout d'apprécier le changement d'aspect des ovaires au cours de la réaction.

L'injection. — Nous utilisons le sérum et non les urines; nous en avons déjà exposé les raisons. Il ne faut pas injecter une quantité massive de sérum : c'est inutile, et cela peut même être nuisible à la lecture de la réaction. Dans chaque cas particulier, le biologiste doit choisir la quantité de sérum à injecter : lorsqu'il s'agit d'un retard de règles minime, que la grossesse supposée peut être très jeune, il faut injecter 6 à 8 cc. de sérum; lorsque le retard de règles dépasse 6 jours, 2 cc. suffisent, puis 1 cc. après quinze jours. Lorsqu'il s'agit d'une grossesse de plus de trois mois, il vaut mieux injecter 2 à 3 centicubes de sérum.

L'injection se fait dans la veine marginale de l'oreille, en une seule fois. Pour les quantités importantes de sérum, on a avantage à pratiquer l'injection sous anesthésie à l'éther. L'animal la supporte mieux.

Lecture. — La lecture de la réaction se fait quarante-huit heures après l'injection, par une nouvelle laparotomie. L'observateur compare l'aspect des ovaires à celui qu'il a observé quarante-huit heures auparavant. Si l'ovaire n'est pas modifié, la réaction est négative, il n'y a pas de grossesse en évolution. Si les ovaires présentent un ou plusieurs follicules hémorragiques, la réaction est positive, il y a grossesse. Il serait illusoire de vouloir apprécier la quantité d'hormone gonadotrope injectée, d'après l'intensité de la réaction des ovaires. Il s'agit d'une réaction du « tout ou rien », et son intensité dépend plus de la réceptivité des ovaires que de la valeur gonadotrope de l'injection. La fidélité et le rendement de cette réaction sont excellents. La seule cause d'erreur est l'équation personnelle

de la Lapine, cause d'erreur radicalement éliminée par l'emploi simultané de deux animaux-tests. Dans ces conditions, le Laboratoire de la Maternité annonce 100 % de résultats exacts sur plusieurs milliers de réactions. Il ne faut pas tenir compte, dans cette statistique, des réactions négatives obtenues chez des femmes enceintes chez qui la réaction avait été pratiquée trop tôt, la grossesse étant plus jeune que ne le laissaient supposer les renseignements cliniques. Dans la statistique de Bourgarel, nous relevons 1 seule réaction positive sans grossesse, par injection de 2 cc. de sérum : il s'agissait d'une jeune femme présentant une aménorrhée d'un mois, chez qui on a découvert par la suite une tumeur de l'hypophyse.

Cette réaction présente cependant un double inconvénient :

— Un délai de réponse relativement long : quarante-huit heures. Lorsqu'il s'agit d'un cas urgent (diagnostic de grossesse ectopique, par exemple), on peut ouvrir la Lapine pour tenter une lecture prématurée, vingt-quatre heures après l'injection. Les changements de l'aspect de l'ovaire doivent être interprétés avec une extrême prudence, et contrôlés vingt-quatre heures après.

— Le prix de revient de la réaction est élevé, puisqu'il faut chaque fois deux animaux. Les Lapines négatives peuvent être utilisées de nouveau après un petit repos. Les kystes hémorragiques mettent environ un mois à disparaître. Dans certains cas, les ovaires se sclérosent. Il est donc préférable de ne pas tenter de nouvelles expériences sur une Lapine positive, même après un repos d'un mois.

Pour essayer d'accélérer la lecture de la réaction et pour économiser les animaux, COMMUNAL, d'Alger, pratique la greffe cornéenne de l'ovaire de Lapine.

7° Méthode de Communal.

Une Lapine isolée du mâle depuis plus d'un mois et d'un poids de 1.500 grammes environ, est castrée sous anesthésie à l'éther; puis un fragment d'ovaire, porteur de follicules, est introduit dans la chambre antérieure de l'œil par une brèche de la cornée. Le greffon prend parfaitement, et au bout d'un mois, l'animal peut être utilisé. On injecte alors dans sa cavité péritonéale 15 cc. d'urine.

Il est très intéressant de suivre les modifications du greffon au cours des quarante-huit heures qui suivent l'injection. La réponse positive peut souvent être donnée avant ce délai, qui est nécessaire pour la lecture des réactions négatives. Cette opération unique permet d'éviter à l'animal-test de nombreuses laparotomies. Une Lapine négative peut être utilisée quelques jours après; une Lapine positive, après un repos d'au moins un mois. Ce procédé ne présente qu'un seul inconvénient, celui d'introduire une cause d'erreur superflue : la vitalité du greffon.

*
**

Le test Lapine est donc le test de grossesse par excellence ; c'est, de plus, le test de choix pour pratiquer le dosage de l'hormone gonadotrope, dont nous parlerons plus loin.

Les autres tests de grossesse et en particulier celui du Crapaud mâle, sont des concurrents qui essaient de rivaliser avec le test Lapine, non pour la spécificité et la fidélité qui sont imbattables, mais pour la rapidité de lecture et le prix de revient.

8° Test de Chauchard Lecocq.

Il faut rapprocher des tests de grossesse sur les animaux femelles, le test de Chauchard-Lecocq qui étudie l'action de l'hormone gonadotrope sur la chronaxie utérine du cobaye. Ce test est très différent des autres. Il a cependant pour but de mettre en évidence l'action de l'hormone gonadotrope.

Les auteurs étudient la chronaxie de la corne utérine d'un cobaye.

Après avoir mesuré la chronaxie normale, on dépose sur la corne utérine une goutte de sérum ou d'urine de la femme à examiner. La chronaxie augmente considérablement en cas de grossesse.

La réaction est positive dès le quinzième jour de la grossesse, donc très précocement. Elle est très sensible, et pourrait servir à un dosage des hormones. L'augmentation de la chronaxie s'est en effet montrée particulièrement importante dans le cas de môle hydatiforme. Les auteurs recommandent de se servir plutôt de sérum que d'urine, surtout à cause de la concentration hormonale plus stable dans le premier, et pour supprimer les variations de pH.

Ce test est très intéressant par son rendement, sa précocité et la rapidité de lecture; mais il nécessite un appareillage compliqué et, de ce fait, n'est pas entré dans la pratique courante.

*
**

II. REACTIONS SUR LES MALES.

De nombreux tests utilisent comme réactifs des mâles. En effet, les gonadotrophines chorioniques, comme les hormones antéhypophysaires, agissent

sur le tractus génital mâle chez l'animal impubère (souriceau, rat) en provoquant une puberté précoce et une augmentation importante du poids des organes génitaux. Chez d'autres mâles à maturité sexuelle (Batraciens), l'injection d'hormone gonadotrope déclanche l'apparition de spermatozoïdes dans l'urine.

1° Test de Brouha-Hinglais-Simonnet sur le Souriceau mâle.

Brouha, Hinglais et Simonnet ont mis au point un test de grossesse sur le souriceau mâle impubère. Voici leur technique, précisée par Fels :

Ils opèrent sur cinq souriceaux impubères de quatre semaines, pesant de 8 à 15 grammes. L'un d'eux n'est pas injecté, et servira de témoin. Les autres sont injectés par paires. Injections de 0,3 cc. d'urine, répétées deux fois par jour pendant quatre jours à la première paire. Injection une seule fois par jour de 0,3 cc. d'urine pendant huit jours à la seconde paire.

Au bout de cinq jours, on sacrifie la première paire et le souriceau témoin. Au bout de dix jours, on sacrifie les deux derniers animaux.

On pratique l'autopsie des animaux; les vésicules séminales sont prélevées et pesées. On compare le poids des vésicules séminales des animaux testés, avec le poids de celles du témoin. Dans le cas de réaction négative, le poids des vésicules séminales en milligrammes ne dépasse pas le poids du corps en grammes.

Si la réaction est positive, les vésicules séminales pèsent deux ou trois fois plus que celles du témoin au 5e jour, et cinq à dix fois plus au 10e jour.

Ce test est excellent, très précoce; les souriceaux mâles répondent à l'action des gonadotrophines choriales, dès l'apparition de celles-ci dans l'urine ; le rendement est très bon, mais une critique importante : le délai de réponse est trop long. Cela explique que ce test, pourtant très fidèle et économique, soit beaucoup moins employé à l'heure actuelle. Il pourrait rester intéressant dans un cas douteux, à titre de contrôle.

2° Test de Bourg.

Un autre test est proposé par Bourg.

Il opère sur deux rats impubères de la même portée, l'un mâle et l'autre femelle, âgés de 1 mois et pesant de 30 à 40 grammes. Les animaux sont sacrifiés le cinquième jour. Examen des vésicules séminales de l'un, des ovaires de l'autre, chacun servant de test-contrôle par rapport à l'autre.

L'innovation de Bourg est d'associer la réaction sur la femelle à la réaction sur le mâle. Cette association est particulièrement intéressante, lorsque l'âge de la grossesse est tout à fait indéterminé. En effet, la réaction sur les mâles impubères peut être modifiée et freinée par la présence d'un excès de folliculine dans les urines examinées. Donc, à partir du 3e mois de grossesse ou lorsqu'on ignore totalement l'âge de la grossesse, il est préférable d'utiliser un animal réactif femelle, ou, comme Bourg, d'associer le test mâle et le test femelle.

3° Diagnostic biologique de la grossesse par le test des Batraciens mâles.

L'étude de l'action de l'hormone gonadotrope sur le Batracien mâle a été menée parallèlement dans

de nombreux pays. KEHL à Alger, l'un des premiers, a étudié les réactions de Batraciens anoures.

A Benuos-Ayres, GALLI-MAININI a fait entrer ces recherches dans la pratique en 1947, et a publié le test de grossesse qui utilise le Crapaud mâle *Bufo arenarum.*

Après lui, de très nombreux chercheurs ont repris ses observations par la même technique, en étudiant la sensibilité d'autres espèces de Crapauds plus communes, plus faciles à se procurer, et également des Grenouilles mâles. Evidemment, l'injection doit être proportionnée au poids de l'animal.

— les Crapauds communs, en France : *Bufo vulgaris, Bufo viridis, Bufo calamitas* (CRÉZÉ et FONTI, H. et M. HINCLAIS) ;

— les Crapauds communs, en Algérie : *Bufo viridis,* et *Bufo Mauritanicus Schlœgel,* spécial à ce pays (BOURGAREL et MOUTTE, VOLLENVEIDER) ;

— les *Xenopus,* crapauds africains, plus difficiles à se procurer.

D'autres essais ont été faits sur les Grenouilles : *Rana pipiens, Rana esculenta, Rana temporaria.*

A l'étranger, Belgique, Italie, Roumanie, Angleterre, les Laboratoires publient les résultats de leurs recherches, qui viennent confirmer les nôtres.

Principe de la méthode

Chez les Amphibiens, les spermatozoïdes mûrs restent fixés à la paroi des tubes de Sertoli. Ils ne s'en détachent pas spontanément, mais sous l'action de l'hormone anté-hypophysaire qui entre en jeu dans la période nuptiale, avec comme point de départ le réflexe de l'embrassement. Il n'y a pas d'or-

gane copulateur. Lorsque le sperme est émis, on le trouve dans le cloaque, mélangé à l'urine. Les canaux efférents testiculaires traversent en effet le rein, et le mélange des deux sécrétions rénale et testiculaire s'évacue dans le conduit uréospermatique aboutissant au cloaque.

On réalise artificiellement cette émission de sperme par l'action de l'hormone gonadotrope chorionique.

Certains de ces animaux ne peuvent être utilisés pendant la période de frai (mars-avril, en Algérie) ; d'autres, au contraire, et surtout les Grenouilles, répondent en toutes saisons.

H. et M. Hinglais ont prouvé la spécificité de la réaction en soumettant les mêmes animaux-tests à l'injection de nombreux autres produits : hormones œstrogènes ou androgènes, alcaloïdes, médicaments. Leur effet a été absolument nul. Seule, l'adrénaline a provoqué la migration spermatique chez la Grenouille, mais non chez les Crapauds. Cependant, cette action de l'adrénaline n'a aucune importance dans le cas qui nous occupe, puisqu'elle ne passe jamais dans le sang et dans l'urine à concentration suffisante pour fausser les résultats. Donc, la méthode est spécifique. Elle est précoce, puisqu'elle devient positive dès l'apparition des gonadotrophines chorioniques dans le sang et dans l'urine.

La rapidité de la réaction est extraordinaire, puisque certaines réactions donnent un résultat positif au bout de dix minutes (Hinglais et Bourgarel). Dans la majorité des cas, il faut attendre deux ou trois heures pour faire la lecture : c'est à ce moment que l'intensité de la réaction atteint

son maximum ; lorsque la réaction est négative à ce moment, il faut refaire une lecture six heures après.

Technique de la méthode

Les différents procédés décrits ne diffèrent pas ; ce n'est que l'espèce de l'animal qui varie, suivant les régions et les auteurs.

Voici les *points importants de la méthode :*

On utilise des Crapauds mâles, adultes, de poids variable suivant l'espèce (70 à 80 grammes pour les animaux de nos régions). On les garde en captivité. Cette captivité crée pour eux des conditions d'existence artificielles, que l'on essaye de rapprocher le plus possible des conditions naturelles. On les installe dans un « terrarium », dans une demi-obscurité. La question nourriture est controversée et délicate. Dans certains Laboratoires, on leur donne du foie cru, ce qui n'est certainement pas leur ordinaire; dans d'autres Laboratoires, des mouches, etc. Il semble en tous cas que cette captivité ne doive pas excéder deux mois ; on remarque alors une lassitude chez l'animal, qui ne répond plus aux injections.

On doit, avant toute injection, prélever de l'urine dans le cloaque de l'animal, pour voir s'il n'a pas émis spontanément des spermatozoïdes. Ce sondage se fait à l'aide d'une pipette Pasteur de moyenne grosseur, rodée. L'urine monte par capillarité dans le tube effilé.

On fait ensuite l'injection, dans un sac lymphatique dorsal, du sérum sanguin ou de l'urine à examiner. Certains auteurs préfèrent injecter du sérum pour les mêmes raisons que celles exposées à pro-

pos de la réaction sur la Lapine : constance et stabilité du taux hormonal, toxicité moindre. La quantité maximum de liquide à injecter est d'environ 1 cc. par 10 gr. de poids de l'animal. Il est inutile, dans la plupart des cas, d'atteindre la dose maximum.

Il est nécessaire d'injecter au moins deux animaux pour chaque réaction, car opérer sur un seul animal-test nous exposerait à des erreurs. Il pourrait y avoir erreur sur le sexe de l'animal : ce sexe est en effet difficile à identifier. Le mâle se reconnaît généralement à la présence de brosses copulatrices caractéristiques (replis sur le pouce) ; certains mâles ne répondent pas, par suite d'une atrophie testiculaire due à un défaut de maturité, à un parasitisme (cas fréquent en Algérie), à une captivité trop prolongée ou à une répétition trop fréquente des injections positives. Il faut, en effet, éviter les injections trop rapprochées. Après une réaction positive, de nouvelles doses, même massives, d'hormone gonadotrope n'ont plus aucune action. Cela peut se produire soit par mise au repos momentané du testicule, soit par production d'antihormone. Il faut un repos de dix à quinze jours avant d'utiliser de nouveau un animal positif. Après l'injection, on prélève à nouveau l'urine des animaux, et on l'examine au microscope entre lame et lamelle. Lorsque la réaction est positive, les spermatozoïdes apparaissent au bout de dix minutes. Ils sont plus nombreux au bout d'une demi-heure; le maximum apparaît une heure après l'injection, jusqu'à la soixantième heure. Ces spermatozoïdes sont très mobiles. Leur mobilité diminue après la dix-huitième heure. La présence de spermatozoïdes nombreux et mobiles est nécessaire pour affirmer la positivité

de la réaction. Lorsqu'on ne trouve que quelques spermatozoïdes peu mobiles chez plusieurs animaux concordants, on peut penser que le taux hormonal est très faible, et soupçonner une grossesse très précoce, un œuf mort ou une diminution de la vitalité de l'œuf. D'autres examens de contrôle seront alors indispensables.

Les résultats donnés par les différents auteurs sont sensiblement les mêmes. Hinglais écrit : « La réponse positive dépend de la maturité du testicule. Elle est toujours *parfaite*, lorsque les testicules sont normaux, aucun autre principe hormonal ou chimique ne pouvant provoquer de réponse positive ou douteuse. » Bourgarel et Moutte donnent 50 résultats exacts sur 50 cas, donc 100 % (avril 1949). Les résultats des expériences poursuivies à la Maternité d'Alger accusent la même spécificité, la même fidélité. Nous devons faire une seule restriction : c'est une restriction saisonnière. Les crapauds se terrent au mois d'octobre. Ils ne réapparaissent qu'au mois de février. Or, la captivité prolongée au delà de deux mois atténue la réceptivité du crapaud à l'hormone gonadotrope; d'autre part, pendant cette période d'hibernation, les crapauds répondent d'une façon moins régulière. Donc, pendant la période d'hiver, les réactions négatives, même obtenues sur plusieurs crapauds, doivent être contrôlées par une réaction de Friedmann-Brouha.

Sirjean, dans la *Presse Médicale* du 17 juin 1950, publie les faits suivants : « Dans 35 cas de grossesses certaines du 3e au 9e mois, la réaction sur la Grenouille s'est montrée constamment positive, et dans 14 cas de diagnostics biologiques de la grossesse, le test de la Grenouille était en concor-

dance absolue avec le test de Friedmann-Brouha. Dans 1 cas, la discordance s'est manifestée en faveur de la Grenouille. »

Dans sa thèse, CHOUPIN, d'Alger, opérant sur *Bufo Mauritanicus Schlœgel*, obtient « 90 % de réponses correctes après deux heures, et 100 % après trois heures ».

MARACHY et GIANETTO (*Presse Médicale* du 12 août 1950) concluent : « Les Crapauds de nos régions tempérées, compte tenu de leur petite taille, sont d'aussi bons réactifs que les Crapauds exotiques de l'Argentine. L'apparition de spermatozoïdes dans leur urine semble donc aussi sûre que celle du follicule hémorragique chez les Lapines, après injection d'urine de femme enceinte. »

La réaction de grossesse pratiquée sur le Crapaud mâle de nos climats et même parfois sur la Grenouille mâle, est donc une réaction spécifique, fidèle, précoce et peu coûteuse; c'est actuellement la rivale de la réaction de Friedmann-Brouha, non seulement du point de vue qualitatif (simple diagnostic de grossesse), mais même au point de vue quantitatif: le Crapaud peut être intéressant pour le dosage de l'hormone gonadotrope.

*
**

III. TESTS PORTANT INDIFFEREMMENT SUR LES ANIMAUX MALES OU FEMELLES ET SUR LES INFUSOIRES.

1° Test de Kustallov sur les Infusoires.

KUSTALLOW utilise une goutte de solution de foin qui tient en suspension de nombreux Infusoires très mobiles. Il y ajoute une goutte d'urine.

S'il y a grossesse, en trois minutes, les Infusoires sont agglutinés et immobilisés. Si les mouvements persistent plus de cinq minutes, la femme n'est pas enceinte.

Nous citons ce test à titre de curiosité, car nous n'avons pas connaissance d'autres travaux ayant contrôlé et vérifié la valeur de cette réaction empirique, simple et rapide, que l'auteur annonce comme excellente.

2° Mélanophoro-diagnostic

L'animal-test est la Grenouille.

Zondek et Krohn ont isolé de l'hypophyse une substance qu'ils ont appelée « Intermédine », qui est mélanophoro-dilatatrice. L'hormone chorionique possède le même pouvoir mélanophoro-dilatateur. Pour poser un diagnostic de grossesse, il suffit d'évaluer le pouvoir mélanophoro-dilatateur du sérum ou de l'urine de la femme supposée enceinte. Si la réaction est positive, il y a grossesse. Il faut, naturellement, que l'animal-test soit hypophysectomisé pour exclure l'activité de sa propre hypophyse au moment de l'expérience.

Servantié et Moretti opèrent sur *Rana esculenta*, et font préalablement l'ablation de l'hypophyse par voie palatine. Au bout de cinq à six heures, l'animal est décoloré. La membrane interdigitale de la patte postérieure est examinée au microscope, et l'on constate que les mélanophores sont punctiformes. Le lendemain, on injecte à l'animal, dans le sac lymphatique dorsal, 1/10e de son poids de sérum ou d'urine. Une demi-heure plus tard, on procède à la numération des mélanophores au mi-

croscope, en évaluant pour chacun d'eux l'indice du stade de dilatation. Cet indice établi par Hogben, permet une mesure objective et quantitative du pouvoir mélanophoro-dilatateur du produit injecté.

Cette réaction est positive dès le 7e jour de la grossesse. Elle est donc particulièrement précoce. Sa spécificité, la rapidité de réponse, la modicité du prix de revient en font un test très intéressant.

3° Mélanophoro-diagnostic

L'animal-test est le Cyprin : *Carassius vulgaris.*

Cette réaction s'appuie sur le même principe : le pouvoir mélanophoro-dilatateur de l'hormone chorionique.

La méthode a été simplifiée par Binet et ses collaborateurs : une écaille de ce poisson est détachée et placée au contact d'un extrait d'urine de femme à examiner, puis on étudie au microscope les modifications des mélanophores. Lorsqu'il y a grossesse, ceux-ci se dilatent dans un délai de deux à trois minutes. La surface de chacun d'eux est décuplée. Si la dilatation se produit en un temps plus long, quinze minutes par exemple, la réaction est négative.

*
**

Nous ne citerons que pour mémoire l'action de l'hormone gonadotrope sur les Végétaux. Ces tests sont moins spécifiques et plus difficiles à lire que ceux que l'on pratique chez les animaux.

Orban, en Hongrie, met un glaïeul dans l'urine de la femme à examiner. Il compare la grosseur des fleurs écloses, à celle d'une fleur-témoin baignant dans l'urine d'une femme non enceinte. Il donne

une réponse en seize à vingt-quatre heures. Lorsque la réaction est positive, les fleurs écloses sont beaucoup plus grosses que les fleurs-témoins.

Il faut rapprocher de ce test la méthode du blé et de l'orge. Cette méthode très ancienne est exposée dans le papyrus Berol (Rhamsès II). C'est à la fois une méthode de diagnostic de grossesse et de diagnostic de sexe du fœtus *in utero*. Il faut mettre à germer du blé et de l'orge, dans l'urine de la femme supposée enceinte. Si rien ne pousse, c'est qu'il n'y a pas grossesse ou que l'œuf est mort. Si l'orge pousse, il s'agit d'une fille ; si le blé pousse, c'est un garçon.

Ce test donnerait une proportion élevée de résultats exacts.

4° Test à la Relaxine.

Il faut rapprocher le test à la relaxine, du diagnostic de la grossesse par mise en évidence de l'hormone gonadotrope.

La relaxine est une hormone élaborée par le corps jaune gravidique. Expérimentalement, chez le cobaye femelle, elle détermine le relâchement des symphyses pelviennes après mordançage préalable et indispensable de la folliculine.

Technique

Un cobaye femelle, préalablement castré, est soumis à des injections de folliculine pendant 4 ou 5 jours, ce qui provoque l'œstrus. A ce moment, on pratique une injection d'urine de femme enceinte. On note, peu après, une distension des articulations pelviennes appréciable à la palpation. La réponse est donnée en 12 heures. Mais les femelles doivent

être ovariectomisées et préparées à la folliculine, et cela demande 4 à 5 jours. La réponse n'est donc pas très rapide, et l'exécution de la réaction est délicate. Ce test ne présente donc guère d'intérêt pratique.

*
**

De cette étude, il résulte que, parmi tous ces tests de grossesse, les seuls vraiment spécifiques et de réalisation pratique, sont ceux qui mettent en évidence la présence de l'hormone choriale dans le sang et dans les urines de la femme enceinte.

Parmi tous ces tests de l'hormone gonadotrope, les plus spécifiques, les plus pratiques sont ceux qui utilisent comme animal réactif la Lapine et le Crapaud mâle.

Jusqu'ici, nous nous sommes attachés à la mise en évidence de l'hormone; poussant plus loin notre étude, nous allons traiter dans le chapitre suivant le dosage des hormones de la grossesse. Ces dosages constituent non seulement des tests de grossesse précis et numériques, mais surtout ils apportent aux cliniciens des renseignements précieux sur l'évolution de la grossesse et ses anomalies.

CHAPITRE IV

Dosages des Hormones de la Grossesse

GENERALITES

Nous groupons sous ce titre le dosage de l'hormone gonadotrope dans le sang, le dosage biologique de la folliculine dans le sang et dans l'urine, le dosage des phénolstéroïdes urinaires, le dosage du prégnandiol urinaire. Ce qui nous frappe dans cette énumération, c'est que nous pratiquons les deux premiers dosages dans le sang, les deux derniers dans l'urine. Il est évident que le dosage de l'hormone sanguine est le dosage idéal. Le taux hormonal du sang, milieu intérieur, est le plus fidèle reflet de l'activité endocrinienne. Dans les urines, par contre, nous ne pouvons trouver que les fractions d'hormone éliminées par l'organisme : hormone active ou forme d'élimination biologiquement inactive. Que représente, dans le métabolisme hormonal, l'élimination urinaire des hormones ? Question difficile à trancher. Cette élimination urinaire peut représenter un excès d'hormone active fabriquée par la glande et qui n'a pu être utilisé par le récepteur, ou bien une fraction d'hormone active qui a traversé le récepteur sans modification, à la manière d'un catalyseur, ou une fraction d'hor-

mone inactivée par l'utilisation qu'en a fait le récepteur, ou encore une fraction d'hormone active que le récepteur est incapable d'utiliser. Enfin, cette excrétion hormonale urinaire se fait sous le contrôle du foie et du rein. Cette étape hépato-rénale joue un grand rôle, car au niveau du foie peuvent se produire des stockages ou des conjugaisons (par exemple la glycurono-conjugaison du prégnandiol). Enfin, l'état du filtre rénal joue un rôle important dans l'élimination des hormones. Citons l'exemple de l'imperméabilité du rein de la jument à l'hormone gonadotrope : chez la jument gravide, on peut déceler un taux très important d'hormone gonadotrope dans le sérum sanguin. Cette hormone ne passe pas dans l'urine. Donc, chaque fois que c'est possible, le dosage d'hormone doit être pratiqué dans le sérum. C'est ce que l'on peut réaliser pour le dosage de l'hormone gonadotrope, dès que son taux sanguin dépasse 100 unités-Lapin.

La folliculine biologiquement active peut être aussi dosée dans le sang; mais on opère plus volontiers sur les urines, car on peut demander à une femme de fournir au Laboratoire une grande quantité d'urine. Il n'en est pas de même pour le sang. Lorsqu'on opère sur les urines, on évalue la quantité d'hormone éliminée par 24 heures. En ramenant le taux d'hormone à l'élimination de 24 heures, on supprime un grave inconvénient des dosages urinaires : la variation de concentration, car le volume urinaire des 24 heures est éminemment variable.

Les dosages sont pratiqués soit par des méthodes biologiques, soit par des méthodes chimiques.

L'hormone gonadotrope ne peut être dosée que par la méthode biologique, puisqu'elle n'est pas encore chimiquement identifiée.

Le prégnandiol ne peut être dosé que par une méthode chimique, puisqu'il s'agit d'une forme d'élimination biologiquement inactive de la progestérone. Par contre, la folliculine urinaire peut être dosée par la méthode biologique et par la méthode chimique. Faut-il avoir une préférence pour l'une de ces deux méthodes ? Toutes deux donnent des résultats différents, mais aussi instructifs. Le dosage biologique dose par approximation entre deux réactions limites, le pouvoir pharmacodynamique total de l'extrait d'urine injecté. Les deux chiffres limites sont exprimés en γ d'œstrone par comparaison avec la réaction provoquée par les mêmes quantités d'œstrone pure. Cela ne veut pas dire que les urines examinées contiennent x γ d'œstrone pure, mais qu'elles contiennent un mélange de corps œstrogènes différents : œstrone, œstriol, œstradiol, etc... dans des proportions inconnues, et que ce mélange a un pouvoir œstrogène total égal à celui de x γ d'œstrone pure.

Le dosage chimique dose d'une façon précise, par réaction colorimétrique, le même mélange d'œstrone, d'œstriol et d'œstradiol, qui donne en présence du réactif phénolsulfonique la même réaction colorée que x γ d'œstrone pure. Or, le pouvoir œstrogène et la réaction colorée en présence du réactif phénolsulfonique sont différents pour chacun des composants du mélange, et pour le même mélange les résultats du dosage biologique et du dosage chimique sont voisins, mais non pas superposables. L'évaluation chimique est généralement plus élevée que l'évaluation biologique. Cela est certainement dû à ce que la méthode chimique dose non seulement des fractions biologiquement actives de l'hormone, mais aussi des fractions inactives. Il serait

présomptueux d'attribuer à l'une ou à l'autre de ces méthodes, une plus grande valeur pour l'appréciation du métabolisme hormonal.

*
**

LE DOSAGE DE L'HORMONE GONADOTROPE

Lorsqu'il s'agit de poser simplement un diagnostic de grossesse, il suffit de déceler dans le sang ou dans les urines de la femme, la présence d'hormone gonadotrope. Or, la quantité d'hormone gonadotrope présente dans le sang et dans les urines, est proportionnelle à l'activité du trophoblaste. Le dosage de l'hormone gonadotrope est donc un moyen certain d'apprécier l'activité du trophoblaste. Ce dosage est un dosage biologique, qui détermine approximativement le taux de l'hormone gonadotrope du sérum sanguin entre deux réactions limites : l'une positive, l'autre négative. Théoriquement, pour un tel dosage, on peut s'adresser à toutes sortes d'animaux, à tous ceux que l'on emploie pour le diagnostic de grossesse. Dans la pratique, deux tests de dosage sont à retenir : la Lapine et le Crapaud.

DOSAGE SUR LE CRAPAUD

Le dosage sur le Crapaud présente un triple avantage :

1° La possibilité d'utiliser un nombre considérable d'animaux pour un même dosage ;

2° La rapidité de lecture ;

3° L'apparition d'un élément complémentaire d'appréciation de la réaction : l'intensité; en

effet, le nombre des spermatozoïdes présents dans l'urine de crapaud après un temps donné, croît avec les quantités d'hormone gonadotrope injectées.

L'emploi du Crapaud comme test de dosage soulève une objection importante : c'est que les résultats des dosages sur le Crapaud et sur la Lapine ne sont pas interchangeables et ne présentent pas, entre elles, de rapport constant.

Nous définissons l'*unité-Crapaud* de la façon suivante : c'est la plus petite quantité d'hormone gonadotrope qui, injectée à des Crapauds mâles sexuellement mûrs, provoque l'apparition en quatre heures de quelques spermatozoïdes mobiles dans l'urine de 50 % des animaux testés.

L'*unité-Lapine* se définit ainsi : La plus petite quantité d'hormone gonadotrope qui, injectée à une Lapine isolée de 2 kg., âgée de 4 mois, provoque l'apparition d'au moins un follicule hémorragique sur l'un des ovaires.

Comme nous l'avons vu à propos du diagnostic de grossesse, la sensibilité du Crapaud est variable suivant l'espèce, la saison, le genre de vie des animaux testés. Le dosage d'hormone gonadotrope pratiqué sur le Crapaud n'a donc pas de valeur absolue, et peut être difficilement comparé avec des dosages analogues pratiqués dans d'autres conditions.

Le dosage sur le Crapaud peut néanmoins rendre de grands services comme dosage d'investigation. Les résultats obtenus en quelques heures sur le Crapaud, circonscrivent le problème. On peut alors utiliser deux ou trois lapines seulement, et choisir avec discernement la quantité de sérum qu'on doit leur injecter.

DOSAGE SUR LA LAPINE

En utilisant le réactif Lapine, au contraire, on obtient des résultats chiffrés en Unités-Lapin, qui ont une valeur absolue et qui sont comparables en tous temps et en tous lieux.

La méthode de ce dosage a été codifiée par H. et M. Hinglais, et les résultats publiés par eux servent de barème pour apprécier et interpréter les dosages de l'hormone gonadotrope dans tous les cas de grossesse normale et pathologique.

Rappelons que les travaux du Laboratoire de la Maternité d'Alger, menés à bien par Bourgarel, ont été simultanés et parallèles à ceux d'Hinglais.

Méthode de dosage

On opère sur 5, 6, etc... lapines, âgées de 4 mois, pesant 2 kg. On injecte en une fois dans la veine marginale de l'oreille une quantité exactement mesurée de sérum sanguin. On choisit cette quantité suivant le taux présumé d'hormone gonadotrope à déceler ; pour des quantités de sérum sanguin inférieures à 1 cc., on injecte des dilutions de ce sérum dans le sérum physiologique. On fait la lecture des résultats par examen des ovaires, 48 heures après.

Par exemple :

Lapine N° 1	Injection 5 cc. de sérum	Réaction +
Lapine N° 2	— 1 cc. —	— +
Lapine N° 3	— 2 cc. —	— +
Lapine N° 4	— 1/2 cc. —	— +
Lapine N° 5	— 1/5 cc. —	— —
Lapine N° 6	— 1/10 cc. —	— —

On conclut que le sérum sanguin contient par litre une quantité d'hormone gonadotrope supérieure à 2.000 U.L. et inférieure à 5.000 U.L.

La quantité maximum de sérum que l'on peut injecter à une Lapine sans la tuer, est généralement de 10 cc., ce qui correspond à une concentration en hormone gonadotrope de 100 U.L. au litre. Lorsque la concentration est inférieure à 100 U.L., on ne peut plus injecter le sérum directement. Il faut préparer un extrait, pour lequel on utilise généralement l'urine. L'extraction est une précipitation par 5 volumes d'alcool en milieu acide.

Pour une très faible concentration hormonale, il convient de fractionner les injections en raison du volume précipité obtenu, et de n'examiner l'animal que 72 heures après la dernière injection, l'action de l'hormone gonadotrope à si faible dose étant plus lente.

Le nombre d'Unités-Lapine trouvées étant proportionnel à la quantité et à l'activité du trophoblaste, Hinglais, dès 1937, a dressé une échelle de chiffres donnant pratiquement le reflet de l'activité fonctionnelle du placenta, cela surtout pour le premier trimestre de la grossesse.

Nous reproduisons exactement cette classification hormonale des états gravidiques de Hinglais (première moitié de la gestation) :

Hypoplacentoses	— Faiblesse placentaire avec mort quasi-certaine du fœtus	0 à 500
	— Faiblesse placentaire caractérisée, sans certitude de la mort du fœtus	500 à 2.000
Activité placentaire normale		3.000 à 25.000
Hyperplacentoses	— Sans altération ovulaire certaine :	
	— Grossesses toxiques	25.000 à 60.000/80.000
	— Hyperplacentose submolaire	
	— Gémellité	
	— Avec altération ovulaire certaine :	
	— Môle hydatiforme	60.000 à 80.000 et au delà

Pour l'interprétation des résultats, Hinglais recommande la prudence dans les « zones de passage » entre le normal et l'anormal.

Pour des chiffres très faibles, de 0 à 50 unités par litre, on doit faire le diagnostic différentiel avec le kyste lutéinique.

Pour des chiffres faibles, il faut tenir compte de l'âge exact de la grossesse, le début d'une gestation comportant une phase d'organisation ovulaire plus ou moins rapide. Dans ce cas, il faut refaire un nouveau dosage huit ou dix jours après, qui montrera la montée prolanique brusque.

On peut aussi dessiner une courbe continue joignant les chiffres d'hormone gonadotrope sérique au cours de la grossesse, du jour de la fécondation jusqu'à l'accouchement.

Comme nous l'avons déjà dit, le taux de l'hormone gonadotrope s'élève très vite dès que le tissu trophoblastique apparaît : 14 jours après la fécondation. Le taux de l'hormone oscille à ce moment entre 2.000 et 5.000 U.L. Au 2e mois, la courbe dessine un clocher qui peut atteindre des chiffres considérables, pénétrant dans la « zone pathologique » d'Hinglais. Ce clocher est très fugace, et au début du 3e mois, le taux d'hormone oscille autour de 10.000 U.L. Il baisse progressivement surtout à partir du 4e mois, et se maintient au-dessus de 1.000 UL. jusqu'à l'accouchement.

Dans l'interprétation des résultats d'un dosage, cette courbe doit rester présente à l'esprit : il ne faut pas penser à une môle hydatiforme, chaque fois que l'on observe le clocher physiologique du 2e mois. Dans un cas douteux, un second dosage pratiqué quinze jours après, montre le retour du

chiffre à 10.000 U.L. par exemple. S'il s'agissait d'une môle, on observerait au contraire le maintien ou l'augmentation du taux hormonal. Les taux hormonaux élevés doivent toujours être interprétés avec prudence et avec un sens critique très éveillé. L'observation clinique garde toujours le dernier mot.

Voici deux observations qui en sont la preuve. Elles se sont heureusement terminées : la première, par un accouchement gémellaire de deux enfants de sexe différent ; la deuxième, par la naissance d'une petite fille bien constituée.

TAUX HORMONAL ELEVE DANS DEUX GROSSESSES NORMALES

(Observations de A. LAFFONT et BOURGAREL)

Observation I

Mme R..., jeune femme de 28 ans, compte dans ses antécédents obstétricaux une grossesse terminée normalement. L'enfant vivant, bien portant, a aujourd'hui 8 ans.

Elle a présenté ensuite deux grossesses môlaires successives, il y a quatre et deux ans, terminées chacune par un curo-curettage.

Cette jeune femme, désirant une grossesse, vient consulter l'un de nous à ce sujet. Selon l'avis du Pr COURRIER, il lui conseille de venir consulter dès les premiers jours du retard des règles, afin de pouvoir subir aussitôt un traitement par extrait de corps jaune.

Deux mois après, fin mars 1936, apparaissent les premiers symptômes d'une grossesse. Dès le 8e jour du retour des règles, on donne du Proluton. 18 mg. sont injectés en tout, à raison de 2 mg. tous les deux jours.

La grossesse évolue normalement, lorsqu'à partir du 2e mois, des vomissements d'allure grave affectent la malade et attirent l'attention. La possibilité d'une nouvelle grossesse môlaire est envisagée. En effet, on note non seu-

lement l'allure toxique de la grossesse, mais la disproportion de la hauteur utérine avec l'âge présumé de la grossesse (d'après la date des dernières règles). On dirait une grossesse de quatre mois environ.

Un dosage d'hormone gonadotrope est pratiqué à ce moment, au Laboratoire de la Maternité. L'injection intraveineuse de dilutions croissantes de sérum sanguin (prélevé le matin à jeun) à des lapines pesant de 1.800 à 2.000 g., a révélé que la quantité d'hormone gonadotrope par litre de sérum sanguin était comprise entre 50.000 et 60.000 U.L. Ce résultat semble confirmer le diagnostic de môle probable.

Sur le conseil de notre Maître, le Pr Laffont, on n'intervient pas, car la malade ne présente aucune métrorragie.

Le 3e mois se passe sans incident, et à cette époque la quantité d'hormone s'avère inférieure à 50.000 U.L. lors d'un nouvel essai.

Dès le 4e mois, les vomissements diminuent, un choc fœtal semble être perçu au toucher. Un nouveau dosage d'hormone pratiqué, nous révèle un taux d'hormone supérieur à 3.000 U.L. et inférieur à 10.000 U.L., chiffres qui nous rassurent et contribuent à écarter l'hypothèse de môle.

Au 6e mois, une radio est pratiquée et montre qu'il s'agit d'une grossesse gémellaire.

A terme, cette jeune femme accouche de deux jumeaux : un garçon de 3 kg. 400 et une fille de 3 kg. 150, suivis chacun d'un placenta d'aspect normal (l'examen histologique n'a pu être pratiqué — 27 décembre 1936).

Observation II

Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans, nullipare, qui présente une première grossesse d'allure pathologique.

Pour préciser le diagnostic clinique de môle, le Pr Laffont demande un dosage d'hormone gonadotrope qui, pratiqué le 24 octobre 1936 dans le sang de la malade, révèle une quantité d'hormone supérieure à 50.000 U.L. Le lendemain, se produit un avortement môlaire qui, complété par curo-curettage, se termine par des suites tout à fait normales.

Un dosage de contrôle pratiqué le 19 janvier 1937, donne une réaction négative par injection de 10 cc. de sérum sanguin à une Lapine de 2 kg. Ce taux d'hormone, que l'on peut par suite estimer inférieur à 100 U.L. par litre, montre, d'accord avec la clinique, que tout est rentré dans l'ordre.

Fin juillet, un retard de quelques jours fait penser à une grossesse ou craindre une nouvelle môle.

Le 29 juillet, on pratique un dosage d'hormone dans le sérum sanguin ; les différentes solutions donnent toutes une réaction négative. Les essais ayant été limités à 1 cc., on conclut à moins de 1.000 U.L., sans pouvoir préciser s'il y a ou s'il n'y a pas grossesse.

Le 21 août, le retard persistant, une réaction de Friedmann-Brouha avec les urines, donne un résultat positif.

Six jours après, le 27 août, on pratique sur le sérum un dosage d'hormone. Toutes les dilutions donnent une réaction positive. Réaction-limite encore positive à 1/25 cc. (Lapine de 1.800 gr.). On conclut donc à plus de 25.000 unités-Lapin.

Dès ce moment, on institue une surveillance médicale très attentive de cette jeune femme ; mais aucun signe clinique pathologique n'apparaît. La grossesse est, au contraire, très bien supportée. On donne du Proluton en injection de 2 mg., tous les deux jours.

Le 31 août, un dosage révèle une quantité d'hormone supérieure à 50.000 U.L. et inférieure à 75.000 U.L. Mais, dix jours plus tard, le 11 septembre, le taux hormonal sanguin avait déjà baissé : quantité d'hormone comprise entre 25.000 et 50.000 U.L. Depuis ce moment, on a pu constater une baisse progressive du taux hormonal, l'état général de la jeune femme restant toujours parfaitement normal.

Le 3 octobre, un essai à 1/20 cc. est positif, tandis que celui à 1/30 est négatif. Donc, taux d'hormone compris entre 20.000 et 30.000 U.L.

Enfin, le 25 octobre, les dilutions suivantes ont donné les réactions-limites :

1/5 de centicube : réaction positive ;

1/10 de centicube : réaction négative.

Le taux hormonal est donc tombé, dès cette époque, à une quantité supérieure à 5.000 U.L., mais inférieure à 10.000 U.L.

Depuis, les dosages n'ont plus été pratiqués, la grossesse continuant à évoluer normalement.

Accouchement d'une petite fille, le 31 mai 1938.

L'examen macroscopique du placenta ne montre aucune anomalie.

L'examen histologique semble normal.

*
**

Ces deux observations nous ont paru très intéressantes à rapprocher, car elles relatent toutes deux l'histoire de deux grossesses normales ayant succédé à une môle hydatiforme, répétée même à deux ans d'intervalle pour le premier cas. Chez l'une, la môle remontait à deux ans; chez l'autre, à sept mois environ.

De la comparaison de ces deux cas cliniques semblables, nous avons essayé de tirer quelques enseignements :

1° Il faut noter les chiffres considérables atteints par le taux d'hormone gonadotrope du sang aux environs du 2e mois, chez ces deux femmes, dépassant 50.000 U.L. chez chacune.

L'une ne présentait aucun trouble clinique, et l'autre aucun signe pathognomonique de môle, si ce n'est des vomissements d'allure toxique qui peuvent d'ailleurs s'expliquer par la gémellité.

2° Au cours des 3e et 4e mois de grossesse, le taux hormonal a baissé d'une façon continue chez l'une et l'autre, passant dans l'un des cas d'une valeur comprise entre 50.000 et 75.000 U.L., à une valeur

comprise entre 5.000 et 10.000 U.L. en l'espace de deux mois ; dans l'autre cas, dans le même délai, d'une valeur supérieure à 50.000 U.L., à une valeur comprise entre 3.000 et 10.000 U.L.

Comment expliquer ces valeurs anormales du taux hormonal ?

Dans la littérature, des observations analogues ont été relevées et expliquées par les auteurs, par une activité anormale possible du plasmode. A l'appui de cette hypothèse, notre première observation montre la présence de deux placentas; mais, dans la seconde, le placenta examiné à terme n'a apporté aucune preuve à l'appui de cette thèse. Notons que six mois de grossesse normale ont séparé cet examen du placenta et les phénomènes anormaux que nous avons rapportés.

Au point de vue du traitement, dès la constatation de l'augmentation de l'hormone gonadotrope dans le sang, ou même dès le début de la grossesse, on a institué un traitement médical par injection de proluton. Ce traitement a-t-il été la cause de la baisse progressive du taux hormonal vers une valeur sensiblement normale ? Ce fait, nous semble-t-il, viendrait à l'appui des déductions de Gros dans sa thèse (Alger, 1936), où celui-ci émet l'hypothèse que la môle pourrait bien résulter d'une déficience du corps jaune.

Il faut observer la même prudence, lorsqu'il s'agit d'interpréter un taux hormonal anormalement bas. En effet, la diminution du taux de l'hormone gonadotrope dans le sang révèle une diminution de la vitalité du trophoblaste, qui n'entraîne pas simultanément et certainement la mort du fœtus. Un traitement bien choisi et institué à temps, réussit

parfois à lui restituer sa vitalité et à sauvegarder l'avenir de la grossesse.

Le pronostic est alors établi, grâce à des dosages successifs : lorsque la courbe est régulièrement décroissante avec le temps, la mort de l'œuf est certaine; lorsqu'elle montre des portions ascendantes, tout espoir n'est pas perdu, et la grossesse peut être sauvée.

La surveillance des suites môlaires pose un problème du même genre.

Lorsque l'évolution est normale, le taux de l'hormone gonadotrope dans le sang et dans les urines *décroît régulièrement* et devient nul en un temps plus ou moins long ; la longueur de ce temps est sans importance, pourvu que la courbe soit régulièrement descendante. Lorsqu'il y a dégénérescence maligne et apparition d'un chorio-épithéliome, quelle que soit sa localisation, le taux de l'hormone gonadotrope augmente ou reste en plateau. Il faudra donc suspecter une dégénérescence maligne, dès que la courbe de l'hormone gonadotrope dessinée au moyen de plusieurs dosages successifs indique un plateau ou une courbe ascendante, même si les chiffres atteints restent faibles (au voisinage de 1.000 U.L.).

Nous insistons sur ce fait, qui a une importance capitale : car la malignité de cette tumeur et la rapidité de son développement imposent un diagnostic et une intervention très précoces, si l'on veut éviter les catastrophes. Les taux d'hormone gonadotrope très élevés (plus de 60.000 U.L.) classiques dans les cas de chorio-épithéliome, sont observés lorsque la tumeur est constituée, évoluée, méta-

statique, qu'il est trop tard pour opérer, que la malade est perdue.

Pour affirmer la guérison d'une malade ayant évacué une môle, il faut donc pratiquer de nombreux dosages et descendre très bas. Nous considérons que le taux de l'hormone gonadotrope est revenu à la normale, lorsqu'il descend au-dessous de 5 U.L. par litre d'urine et qu'il reste inférieur à ce chiffre.

L'intérêt du dosage de l'hormone gonadotrope dans le diagnostic et le pronostic de grossesses pathologiques est évident. Lorsque ces dosages décèlent un taux d'hormone gonadotrope anormalement bas ou anormalement élevé, on peut espérer éviter la mort de l'œuf d'une part, la dégénérescence môlaire d'autre part, en instituant une thérapeutique appropriée. Le choix de cette thérapeutique sera guidé par les autres dosages d'hormones gravidiques : folliculine biologique d'une part, prégnandiol et phénolstéroïdes urinaires d'autre part.

*
**

DOSAGES
DE LA FOLLICULINE URINAIRE

La grossesse, nous l'avons déjà signalé, provoque une véritable inondation hormonale de l'organisme féminin. Les graphiques représentés Planche I, rendent ce fait évident. Le taux de la folliculine ou plutôt des corps œstrogènes, et celui de la progestérone, augmentent fortement dans le sang, surtout à partir du 3e mois de la grossesse.

Dans les urines, les œstrogènes sont éliminés sous deux formes : une forme biologiquement active,

une forme inactivée. Le produit d'élimination urinaire de la progestérone est le prégnandiol, biologiquement inactif.

Comme nous l'avons déjà dit à propos du diagnostic biologique de la grossesse, l'augmentation du taux de ces hormones dans le sang et dans les urines est trop tardif pour que l'on puisse y trouver une méthode pratique de diagnostic de la grossesse. Par contre, l'étude du bilan hormonal au cours des grossesses pathologiques est riche d'enseignement. Pour établir ce bilan, on peut avoir recours aux dosages biologiques des corps œstrogènes dans le sang et dans les urines, aux dosages chimiques des phénolstéroïdes et du prégnandiol dans les urines.

DOSAGE BIOLOGIQUE DES CORPS ŒSTROGENES

Le dosage biologique des corps œstrogènes utilise comme animal réactif la rate castrée (test d'Allen-Doisy), la souris impubère (test de Doisy-Curtis), la rate impubère (test d'Astwood).

Ces animaux sont étalonnés par des injections de quantité connue de folliculine en solution huileuse. Le produit à examiner, sérum sanguin, mais surtout urine, est soumis à une extraction. Le produit de cette extraction en solution huileuse est injecté à plusieurs animaux-tests. Le résultat du dosage est approximatif. Il doit s'exprimer de cette façon : l'urine examinée contient un mélange de corps œstrogènes dont le pouvoir œstrogénique est supérieur à x unités-Rate et inférieur à y unités-Rate. Les chiffres x et y indiquant les taux de folliculine qui correspondent à la réaction positive et à la réaction négative qui limitent l'expérience. Le nom-

bre d'unités-Rate ou d'unités-Souris peut être transposé en gamma de folliculine, grâce à l'étalonnage préalable des animaux. Les urines doivent être recueillies pendant 24 heures exactement, dans un bocal contenant 10 cc. d'acide chlorhydrique. Leur volume est soigneusement noté. Elles sont ensuite additionnées d'acide chlorhydrique : 3,3 cc. pour 100 cc. d'urine. Les urines ainsi acidifiées sont prêtes à subir l'hydrolyse, qui est le premier temps de l'extraction. Cette hydrolyse peut se faire, soit à l'autoclave pendant 2 heures à 120°, soit par ébullition avec réfrigérent à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on extrait la folliculine par l'éther distillé. Le résidu d'évaporation qui contient les corps œstrogènes, est repris par un solvant huileux et injecté aux animaux-tests à doses fractionnées.

1° Test d'Allen-Doisy.

Ces auteurs opèrent sur la Rate castrée. Un lot de rates est castré. Pendant les quinze jours qui suivent la castration (durée du cycle), on effectue des frottis vaginaux. On ne trouve plus de cellules kératinisées chez les animaux convenablement castrés. Les rates sont alors étalonnées par injection d'une solution connue de folliculine, ce qui permet de déterminer le seuil de réaction de chaque animal. Après un repos d'au moins quinze jours, on leur injecte des quantités croissantes d'extrait, soit quatre injections à douze heures d'intervalle.

Nouveaux prélèvements vaginaux le matin et le soir du 3e jour de l'expérience. Le rut se manifeste par la disparition des leucocytes et l'apparition de cellules kératinisées.

2° Test de Doisy-Curtis.

On opère sur des Souris femelles impubères, de 6 à 8 gr., de 3 à 4 semaines. On leur injecte 1/4 cc. de solution huileuse plus ou moins riche en extrait à doser. La lecture de la réaction se fait à la 100e heure. La réaction positive se manifeste par l'ouverture du vagin.

3° Test d'Astwood.

Ce test est basé sur l'augmentation du poids de l'utérus de la Rate de 21 à 23 jours, six heures après l'injection de l'extrait à doser; en effet, une injection unique de 0,1 γ d'œstradiol détermine chez la rate impubère une augmentation rapide du poids de l'utérus qui atteint 60 % au bout de six heures ; augmentation de poids, qui est due à une hydratation des tissus.

On dose ainsi les fractions d'hormone active qui sont éliminées dans les urines. Le taux d'œstrogène urinaire actif, exprimé en gamma d'œstrone, est généralement inférieur au taux des phénolstéroïdes exprimé également en gamma d'œstrone, et déterminé par la méthode chimique que nous allons exposer. Cela s'explique facilement, car les phénolstéroïdes définissent un groupe de corps voisins : les œstrogènes biologiquement actifs, mis en évidence par les méthodes biologiques et des produits de même caractère chimique biologiquement inactifs, qui sont probablement des produits d'élimination du métabolisme des œstrogènes, encore mal connus.

*
**

DOSAGE CHIMIQUE DES PHENOLSTEROIDES

Comme pour le dosage biologique de la folliculine, il faut recueillir les urines pendant 24 heures

dans un bocal contenant 10 cc. d'acide chlorhydrique pur.

Le volume doit être rigoureusement noté, et le résultat du dosage des phénolstéroïdes en gamma par litre est multiplié par ce volume. On considère donc, et l'on compare, l'élimination des phénolstéroïdes en gamma par 24 heures.

Méthode de la Maternité d'Alger

Nous exposons de façon complète la méthode utilisée par Bourgarel au Laboratoire de la Maternité d'Alger, qui a été mise au point par le Pr Jayle.

Le premier temps du dosage est une hydrolyse ; la quantité d'urine prélevée pour l'expérience est variable suivant l'âge de la grossesse. Avant trois mois, on prélève 250 cc. d'urine, on ajoute 25 cc. d'acide chlorhydrique et 7,5 cc. d'acide phosphotungstique, puis on fait bouillir pendant une heure. Après refroidissement, on filtre.

Après le 3e mois de grossesse, il faut opérer sur des quantités d'urine de moins en moins importantes, pour se placer dans les mêmes conditions d'expérience. Exemple : aux 4e et 5e mois, 100 cc. d'urines dilués à 250 cc.; 6e et 7e mois, 50 cc. d'urines dilués à 250 cc. ; 8e et 9e mois, 25 cc. dilués à 250 cc.

Lorsque l'urine est ainsi diluée, la précipitation phosphotungstique devient inutile, et l'hydrolyse se fait très bien en présence d'acide chlorhydrique.

Les urines, diluées ou non, ainsi hydrolysées et filtrées, subissent une extraction par l'éther distillé ou par l'éther anesthésique (quatre fois 50 cc.). Les solutions éthérées réunies dans une boule à décantation sont lavées trois fois par 100 cc., 60 cc. et

40 cc. de carbonate de soude à 10 % ; puis deux fois à l'eau distillée : 30 cc. On concentre la solution éthérée ainsi lavée, à 50 cc. environ. De cet éther, on extrait les phénolstéroïdes par quatre fois 20 cc. de soude normale. On acidifie cette solution sodique par 8 à 9 cc. d'acide chlorhydrique pur (pH 5). Après refroidissement, la solution ainsi acidifiée est reprise par l'éther, trois fois 30 cc.; l'extrait éthéré est de nouveau lavé deux fois par 10 cc. de carbonate de soude et deux fois par 30 et 5 cc. d'eau distillée; puis il est évaporé à sec. Le résidu est repris par 2,5 cc. d'alcool à 95°. On en prélève des parties aliquotes (0,2 cc., 0,4 cc. et 0,6 cc.), que l'on place dans des tubes à hémolyse pour pratiquer la réaction colorée phénolsulfonique. On évapore à sec au bain-marie bouillant; on ajoute alors dans chaque tube 0,4 cc. de réactif phénolsulfonique obtenu en versant lentement 50 cc. d'acide phénique pur liquéfié par la chaleur sur 78 cc. d'acide sulfurique pur. Ce mélange doit être fait avec précaution et dans un bain de glace, à cause du dégagement de chaleur considérable. Chaque tube est bouché hermétiquement avec un petit bouchon de liège protégé par deux épaisseurs de cellophane. Tous les tubes sont placés 10 minutes exactement dans un bain-marie bouillant, et agités fortement à la fin de la première minute. Au bout des dix minutes, ils sont sortis et plongés tous ensemble dans un bain glacé. Après ce refroidissement, chaque tube est traité séparément; il reçoit 0,35 cc. d'eau distillée; il est placé et agité pendant 60 secondes dans un bain-marie bouillant, puis refroidi dans la glace pendant 30 secondes. On ajoute alors 1,24 cc. d'un mélange à parties égales d'eau et d'acétone ; on mélange par renversement ; une coloration rose apparaît,

plus ou moins intense suivant la quantité de phénolstéroïdes. La lecture se fait au bout de 60 secondes à l'électrophotomètre. Une deuxième lecture est effectuée 24 heures après; celle-ci indique l'absorption due aux pigments urinaires; la différence entre les deux lectures représente l'absorption due à la coloration formée par les phénolstéroïdes avec le réactif phénolsulfonique. On exprime les résultats en gamma d'œstrone, en se référant à une courbe étalon. Cette courbe est obtenue en pratiquant la même réaction dans les mêmes conditions, en utilisant une solution titrée d'œstrone pure à 20 γ d'œstrone pure par centicube d'alcool par exemple.

Cette réaction remplace avantageusement la réaction classique de Kober, qui utilise une solution sulfurique de β-naphtol. Il faut rapprocher de cette technique générale la réaction de Patterson, qui dose l'œstriol dans l'urine de femme enceinte par une réaction phénolsulfonique analogue. Bierry et Gouzon utilisent un procédé spectrométrique ; les résultats obtenus sont plus élevés que ceux de la méthode biologique.

Au cours de la grossesse normale, on obtient les chiffres suivants, qui sont représentés sur le graphique (Planche I).

1er mois	325	gamma
—— 1/2	325	»
2me mois	460	»
—— 1/2	574	»
3me mois	1.080	»
—— 1/2	1.815	»
4me mois	2.620	»
—— 1/2	3.360	»
5me mois	4.110	»
—— 1/2	4.670	»

6me mois	5.875	»
—— 1/2	5.910	»
7me mois	6.350	»
—— 1/2	7.000	»
8me mois	8.700	»
—— 1/2	11.650	»
9me mois	11.525	»

Ces chiffres ont été publiés par le Pr Jayle, et confirmés par les résultats de Bourgarel.

Au cours des grossesse pathologiques, il est plus intéressant d'envisager simultanément les résultats des dosages des différentes hormones : phénolstéroïdes, prégnandiol et hormones gonadotropes, établissant ainsi une sorte de bilan hormonal, plutôt que d'étudier les variations d'une seule de ces hormones.

*
**

DOSAGE DU PREGNANDIOL

Le dosage du prégnandiol se pratique dans les urines des vingt-quatre heures, et le taux de prégnandiol exprimé en milligrammes par litre est multiplié par le volume des vingt-quatre heures. On exprime toujours les résultats des dosages de prégnandiol par le taux de l'élimination en milligrammes par vingt-quatre heures.

Il existe de nombreuses méthodes de dosage qui dérivent toutes des travaux de Miss Vennings. Celle-ci réalise l'extraction du prégnandiol, l'identification par point de fusion, et le dosage pondéral.

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE PAR EXCES DE PREGNANDIOL

Certains auteurs ont simplifié à l'extrême cette méthode. Ils utilisent une technique pour ainsi dire

qualitative, posant un diagnostic de grossesse chaque fois qu'ils décèlent un excès de prégnandiol. Tels sont les principes de Mack et Parks, et de Gutermann.

1° Test de Mack-Parks.

La technique de Mack et Parks est laborieuse, mais rapide : deux heures environ. Le prégnandiol, une fois extrait, est repris par la soude décinormale et précipité. Le précipité, recueilli dans un tube standard de Kahn, est évalué quantitativement. Cette mesure ne semble pas suffisamment précise.

2° Test de Guterman.
(1944)

Le prégnandiol est extrait de l'urine, après hydrolyse acide en présence de toluène. L'extrait est traité par l'acide sulfurique concentré. S'il apparaît une couleur jaune orangé, il y a grossesse. Mais en réalité, on obtient toute une gamme de coloris depuis le jaune paille jusqu'au brun orangé. Il y a donc dans l'appréciation un facteur subjectif et personnel non négligeable, comme chaque fois qu'il s'agit d'une réaction colorimétrique. Il faut une grande habileté pour pouvoir interpréter les résultats. Cette méthode colorimétrique et cette méthode néphélométrique manquent de précision. Elles ne constituent pas un dosage, mais une simple investigation qui ne suffit pas à poser à coup sûr un diagnostic de grossesse. Comme nous l'avons déjà dit, l'augmentation gravidique du prégnandiol urinaire est très progressive et peu précoce. Un dosage précis du prégnandiol éliminé en vingt-quatre heures ne

permet pas de poser un diagnostic différentiel entre une grossesse et une aménorrhée hyperlutéinique. A plus forte raison, ces tests d'investigation ne présentent pas de spécificité, donc pas d'intérêt pratique.

DOSAGE PRECIS DU PREGNANDIOL

Le dosage précis du prégnandiol est beaucoup plus instructif. Nous n'y chercherons pas un diagnostic de grossesse : trop tardif, mais nous y trouverons des renseignements précieux sur l'activité du corps jaune gravidique et sur l'équilibre hormonal de la grossesse (en le rapprochant du taux des phénolstéroïdes urinaires). Nous disposons de deux méthodes particulièrement intéressantes pour le dosage du prégnandiol : la méthode de Jayle, et celle de Rivoire.

La méthode de Jayle est la plus précise, mais nécessite un outillage assez compliqué que le Laboratoire de la Maternité d'Alger possèdera bientôt, je l'espère.

1° Technique de Jayle.

Recueil des urines. — Les urines sont recueillies pendant 24 heures, sur 2 cg. de cyanure de mercure.

Extraction butylique et purification des extraits. — 50 cc. d'urines sont acidifiées à pH 3,5 et versés dans une ampoule à décantation cylindrique de 47 cm. de long et 3 cm. de diamètre intérieur, fermée à une extrémité par un tube de 1 cm. 5 de diamètre, légèrement évasé à sa partie terminale; on ajoute 40 cc. de Butanol, et l'on place l'ampoule à décantation pendant une heure sur un appareil

à extraction à une vitesse déterminée (mélangeur à tapis roulant, qui assure une extraction complète sans risque d'émulsion). On rejette la phase aqueuse et l'on extrait le Butanol deux fois par 20 cc. de soude décinormale pendant un quart d'heure. La phase butylique est évaporée à sec sous vide, dans un ballon de 250 cc., et cela le plus rapidement possible; la température du bain-marie ne doit pas dépasser 70°. L'extrait sec est repris par 10 ou 20 cc. d'éthanol pur.

Préparation de la fraction acétone insoluble. — On évapore à sec une partie aliquote d'extrait alcoolique (5 cc.) dans un tube à centrifuger conique. L'extrait sec est repris par 0,2 cc. de soude N/40 et 1 cc. d'acétone. Il faut veiller à ce que tout le résidu soit bien dissous; chauffer, si nécessaire. On ajoute alors 5 cc. d'acétone anhydre, et l'on place le tube à — 5° jusqu'au lendemain. Il se forme un précipité blanchâtre fin. On centrifuge, et l'on rejette la phase acétonique. Le précipité est dissous dans 10 à 20 cc. d'éthanol.

Dosage du prégnandiol. — Dans trois tubes à essai 0,1 cc., 0,2 cc. et 0,3 cc. de cet alcool sont évaporés à sec, de façon à doser les quantités d'acide glycuronique comprises entre 5 et 30 γ, et l'on prépare un étalonnage en introduisant dans quatre tubes à essai 0,1, 0,2, 0,3 et 0,4 cc. d'une solution diluée de glycurone (solution de glycurone pur à 18,14 mg. p. 100), ce qui correspond à 20 mg. d'acide glycuronique. Cette solution se conserve environ trois semaines à la glacière. Avant le dosage, on prépare à partir de cette solution une deuxième solution diluée qui servira pour l'étalonnage et qui contient 8 mg. d'acide glycuronique p. 100 (2 cc. de solution,

amenés à 5 cc.). Ces dilutions correspondent à 8, 16, 24 et 32 γ. On complète à 0 cc. 5 avec de l'eau distillée. On ajoute également 0 cc. 5 d'eau distillée aux tubes réaction, et dans tous les tubes 0 cc. 5 d'une solution aqueuse de naphtorésorcine à 0,6 % préparée extemporanément et filtrée après l'avoir plongée dans l'eau bouillante 1 minute 30 secondes, et 1 cc. d'acide sulfurique à 25/75 d'eau. Les tubes sont bouchés avec un bouchon de liège percé d'un trou et placés dans un bain-marie bouillant pendant une demi-heure, puis dans la glace dix minutes. On ajoute alors à chaque tube 5 cc. d'éther qui extrait le pigment bleu foncé et prend une teinte violette dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en acide glycuronique. On effectue les lectures à l'électrophotomètre.

Calculs. — On construit la droite d'étalonnage obtenue avec les quatre doses de glycurone, et l'on porte sur cette droite la valeur moyenne des trois résultats. On en déduit la quantité de prégnandiol pour la prise d'essai, en multipliant par un facteur de correction égal à 1,64. On ramène ensuite au volume urinaire de 24 heures, en ajoutant 15 % à la quantité trouvée, l'alcool butylique n'extrayant, en effet, que les 85 % du prégnandiol de l'urine.

2° **Méthode de Rivoire.**

C'est celle qui est pratiquée journellement au Laboratoire de la Maternité.

200 cc. d'urines sont alcalinisés à pH 10 par de l'ammoniaque, et placés dans une boule à décantation avec 90 cc. d'alcool isoamylique; on agite par souple renversement pendant un quart d'heure, en évitant les émulsions. L'alcool décanté et centrifugé,

puis légèrement acidifié par l'acide chlorhydrique, est lavé par 25 cc. de soude N/5.

Après élimination de la soude, on ajoute à l'alcool deux volumes d'éther de pétrole. On extrait ce mélange une fois par 10 cc., puis deux fois par 5 cc. de soude N/10. Les liqueurs sodiques sont réunies, et leur volume ajusté à 25 cc. Le dosage est pratiqué par une lecture néphélométrique au photomètre de Vernes. La solution sodique est introduite dans la cellule du photomètre ; on note le degré optique ; on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique, on mélange : un louche fin apparaît, qui représente le glycuronate de prégnandiol. On pratique une seconde lecture dans les mêmes conditions, 20 minutes après. La différence des deux degrés optiques est reportée sur la courbe d'étalonnage établie pour le photomètre, avec des quantités connues de glycurone dans les mêmes conditions. On obtient ainsi le taux du prégnandiol urinaire en milligrammes par litre qui, multiplié par le volume, donne l'élimination journalière du prégnandiol. Cette méthode est moins spécifique que celle de Jayle. Elle fournit des chiffres un peu plus élevés, mais elle est très fidèle, et ses résultats concordent toujours avec les données cliniques.

*
**

Voici la courbe des taux de prégnandiol urinaire au cours de la grossesse normale :

AGE de la grossesse	RESULTATS du Laboratoire de la Maternité *Méthode Rivoire*	RESULTATS publiés par *Jayle*
2 mois	14,0	15,6
3 mois	21,0	24,5
4 mois	29,0	19,2
4 mois 1/2	31,5	21,2
5 mois	37,0	27,8
6 mois	52,0	37,9
7 mois	47,0	51,1
8 mois	75,0	69,0
9 mois	90,0	86,1

Les deux méthodes donnent des résultats nettement comparables. Il ne faut pas perdre de vue cette courbe de l'élimination du prégnandiol, lorsqu'il s'agit d'interpréter un taux de prégnandiol urinaire anormalement bas ou anormalement élevé (suivant l'âge de la grossesse).

Le taux de prégnandiol est un précieux indice de l'activité lutéinique : un taux anormalement bas est le signal d'une menace d'avortement. Dans les cas de môle hydatiforme, le taux du prégnandiol est abaissé, cependant, certains chiffres très élevés se rencontrent pendant les jours qui précèdent un avortement : comment expliquer ces contradictions ? Il est dangereux de considérer un dosage d'hormone gonadotrope, un dosage de phénolstéroïdes ou un dosage de prégnandiol isolé, et de vouloir en tirer des déductions diagnostique ou pronostique. Il est beaucoup plus instructif d'établir le bilan hormonal gravidique en pratiquant simultanément ces trois dosages. Une seule restriction : l'intégrité du fonctionnement hépato-rénal.

Lorsque l'élimination hormonale urinaire paraît anormalement basse et que l'on soupçonne qu'un mauvais fonctionnement hépato-rénal est la cause de cette déficience de l'élimination, un dosage de créatinine, pratiqué dans les mêmes urines, permet d'apprécier l'efficacité de l'émonctoire hépato-rénal.

Dans un article récent, Bourgarel et M^lle^ Ferranti ont montré, à propos des avortements et des menaces d'avortement, l'intérêt du bilan hormonal.

Les menaces d'avortement apparaissent en effet au moment où le rapport de synergie du prégnandiol et des phénolstéroïdes est bouleversé par l'effondrement du prégnandiol ou par l'effondrement des phénolstéroïdes. Il semble que souvent, dans ce cas, la synergie fasse place à l'antagonisme : pendant que le prégnandiol s'effondre, les phénolstéroïdes augmentent, et inversement. Plus le rapport est bouleversé, plus l'avortement est imminent. Lorsque, guidée par ces dosages, une thérapeutique judicieuse intervient assez tôt pour combattre l'antagonisme et rétablir le rapport de synergie des hormones, l'avortement est conjuré. Dans tous les cas où l'avortement n'a pas pu être évité, ces auteurs ont constaté une chute importante et associée du prégnandiol et des phénolstéroïdes. Au Laboratoire de la Maternité d'Alger, des travaux complémentaires sur le bilan hormonal gravidique sont en cours dans tous les cas de grossesses pathologiques : grossesse toxique, môle...

CHAPITRE V

Conclusions

1° Tous les tests chimiques, hématologiques, immunologiques, sérologiques, bactériologiques, pharmacodynamiques, hormonaux de la grossesse, ont tous un intérêt scientifique et historique. Nous avons cherché à déterminer pour chacun sa valeur pratique, en appréciant sa spécificité, sa fidélité, sa précocité, la rapidité de sa lecture et son prix de revient. Beaucoup d'entre eux ont une valeur pratique qui indique leur emploi dans de nombreux cas particuliers : tests de Reiprich, réaction des mélanophores de la Grenouille, chronaxie utérine du Cobaye, dosage du fer sérique, dosage de l'histidine, etc... etc...

2° D'une façon générale, la réaction de Friedmann-Brouha est parfaite. Elle est la plus spécifique et la plus fidèle. Elle est aussi la plus précoce. On se heurte, cependant, à deux inconvénients : le délai de lecture de 48 heures, et le prix de revient assez élevé. A ce point de vue, la Bufo-réaction sur le Crapaud menace de la supplanter, car sa spécificité et sa fidélité sont presque comparables; sa précocité est la même, elle est moins coûteuse, et se lit en trois heures. Elle ne peut pourtant se substituer à la réaction Friedmann-Brouha, par suite des inégalités saisonnières de l'animal-test et de l'instabilité relative de l'unité-Crapaud. Ces deux réactions s'as-

socient en symbiose harmonique : réaction rapide d'investigation sur deux Crapauds mâles, réaction de contrôle et de certitude sur une Lapine.

3° Le dosage de l'hormone gonadotrope a atteint la perfection. Il est inutile d'insister sur l'intérêt qu'il présente, dans tous les cas de grossesse. Il suffit de se référer à l'échelle des valeurs normales et pathologiques de l'hormone gonadotrope établie par Hinglais. Nous soulignerons deux faits. L'un, technique : il est pratique d'abréger les délais de réponse, et de réduire le nombre des Lapines employées pour le dosage, par un dosage d'investigation préalable, utilisant une dizaine de Crapauds mâles. L'autre, diagnostique et pronostique : l'interprétation du dosage de l'hormone gonadotrope au cours des suites môlaires.

4° Pour poser le diagnostic de chorio-épithéliome, et pour intervenir, il ne faut pas attendre que l'hormone gonadotrope ait atteint les énormes chiffres classiques de 50.000 et 60.000 U.L. Il faut dessiner la courbe sanguine de l'hormone gonadotrope par des dosages répétés tous les quinze jours. Dans les suites normales, cette courbe est régulièrement descendante. Toute portion ascendante, même si elle n'atteint pas des chiffres élevés, est un signe d'alarme.

5° Le problème du bilan hormonal gravidique est loin d'être résolu.

Des données que nous possédons actuellement, nous pouvons conclure que le chiffre fourni par un dosage isolé, garde sa valeur ; mais ce qui compte surtout, c'est l'équilibre des hormones, leur rapport de synergie et d'antagonisme. L'établissement de ce rapport présente une très grande impor-

tance diagnostique et pronostique dans toutes les grossesses pathologiques. Lorsqu'il y a menace d'avortement, le rapport phénolstéroïdes-prégnandiol urinaire est bouleversé, soit par effondrement des phénolstéroïdes, soit par effondrement du prégnandiol. L'altération du rapport croît avec la gravité du cas. Lorsque l'avortement se produit, on enregistre la chute du prégnandiol et des phénolstéroïdes.

L'étude de ce rapport présente une grande valeur thérapeutique, car elle indique à coup sûr le traitement hormonal qui doit être institué. Bien souvent, grâce à ce traitement, la grossesse est sauvée, l'avortement évité, la toxémie conjurée.

Bibliographie

OUVRAGES ET ARTICLES D'ENSEMBLE

Ashheim S. — Dix ans de réaction hormonale de la grossesse. (*Paris Médical*, 13 novembre 1937, 27, N° 46, p. 377-386.

Bourgarel R. — Diagnostic biologique de la grossesse. Etude analytique des tests utilisés pour le diagnostic de la grossesse et le diagnostic du sexe du fœtus *in utero*. (*Encyclopédie médico-chirurgicale. Obstétrique*, 5.014, A, II, 1950.)

Cheymol J. & Henry R. — Etude critique des méthodes de dosage des hormones choriales. (Rapport au *Premier Congrès de Biologie clinique*. - In *Ann. Biol. Clin.*, mars-avril 1948, 6, N° 3-4, 192.)

Courrier R. — Endocrinologie de la gestation. (Masson, édit., Paris, 1945.)

Cowie A.-T. — Revue générale des tests utilisés pour le diagnostic de la gravidité. (*Commonwealth Agricultural Bureaux*, joint publication, édit., 1948, N° 12, 283 pages.)

Desbordes M. — Notions théoriques et pratiques sur les nouvelles techniques et tests de diagnostic biologique utilisés aux U.S.A. (*Soc. Franç. Biol. Clin.*, 27 juin 1945. - In *Presse Méd.*, 1945, 504.)

Devraigne L. & Laffont A.-E. — Etat actuel du diagnostic biologique de la grossesse. (*Monde Médical*, 1er novembre 1935, N° 872.)

Gernez L. — Le diagnostic biologique de la grossesse. Etat actuel de la question. (*Gaz. Hôp.*, 4 février 1933, 106, 173.)

Gynécologie Américaine. — Aménorrhée et grossesse. (*An. Biol. Clin.*, oct. 1945, 3, N° 8, 219.)

Novak J. — Le diagnostic précoce de la grossesse. (*Wien. Med. Wschr.*, 15 mai 1937, 87, N° 20, 537-540.)

Schuster H. — Etude comparative de la valeur de quelques tests biologiques de la grossesse. (*Soc. Gyn. Obst. Strasbourg*, séance du 6 mars 1948. - In *Bull. Ass. Obst. Gyn.*, 1948, N° 6, 960.)

Serdaris. — Technique et interprétation des réactions biologiques pour le diagnostic de la grossesse normale et pathologique. (*Paris Méd.*, 8 février 1936, N° 6, 128-132.)

TESTS CHIMIQUES

Brandsch K. — Diagnostic de la grossesse par la constatation de l'histidine dans l'urine. (*Zbl. Gyn.*, 19 janvier 1935, N° 3, 132-134.)

Cheval M. & Hans M.-J. — Diagnostic chimique de la grossesse par la mise en évidence de l'histidine dans les urines. (*Bruxelles Méd.*, 3 avril 1949, 715-719.)

— Diagnostic chimique de la grossesse par la mise en évidence de l'histidine dans les urines. (*Soc. Roy. Belge de Gyn. et Obst.*, séance du 5 février 1949. - In *Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, I, N° 1, 7.)

Dodds G.-H. — Réaction de Wisscher-Bowmann dans la grossesse. (*Brit. Med. J.*, 1er août 1936, 224-237.)

Dolff C. — Compte rendu de quelques résultats de la réaction chimique de la grossesse, de Visscher-Bowmann. (*Zbl. Gyn.*, 7 décembre 1935, 59, 2.901-2.904.)

Drabkin C. & Goldschmidt S. — Détermination clinique de la grossesse par la technique de Visscher-Bowmann. (*Am. J. Obst.*, oct. 1937, 34, N° 4, 634-638.)

Dumont M. — Valeur et danger de l'emploi de la prostigmine comme test de grossesse en pratique gynécologique. (*P.M.*, 2 décembre 1950, N° 77, 1.355-1.357.)

Dumont M. & Ricard A. — Diagnostic de la grossesse par la présence d'histidine dans les urines. (*P.M.*, 13 mai 1950, N° 30, p. 535.)

Dunn. R.-D. & Northway. — Résultats du test de grossesse de Visscher-Bowmann. (*Am. J. Obst. Gyn.*, février 1938, 35, N° 2, 298-300.)

Eissner W. — Sur la réaction de la grossesse de Visscher-Bowmann. (*Klin. Wschr.*, 19 sept. 1936, N° 38, 1.359-1.361.)

Ferrieu H. — Histaminémie et histaminurie pendant la grossesse. (*Thèse*, Paris, 1938.)

Fischer O. — Sur la question de la réaction de Visscher-Bowmann. (*Klin. Wschr.*, 27 févr. 1937, 16, N° 9, 312-313.)

Frankl O. & Engel P. — Le diagnostic chimique de la grossesse avec l'urine. (*Zbl. Gyn.*, 7 nov. 1936, N° 45, 2.645-2.647.)

Frech H.-C. Jr. — Une modification de la réaction de la grossesse de Visscher-Bowmann, avec une relation de 513 observations. (*Am. J. Obst. Gyn.*, mai 1937, 33, N° 5, 854-857.)

Friedrich B. — Contrôle et simplification de la réaction de la grossesse, d'après Visscher et Bowmann. (*Wschr. Gebh. Gyn.*, 1936, 103, N° 4-5, 211-216.)

Gertler H. — Recherches sur l'apparition d'histidine dans l'urine humaine. (*Endokrinologie*, mars 1936, 17, N° 1-2.)

Gori R.-M. & Bettinoti A.-E. (Buenos-Ayres). — Considérations sur la réaction de Soskin-Wachtel-Hechter. (*Rev. Franç. Gyn.*, juillet 1947, p. 259. - *Obstetrica y Gynecologia Latino-Americanas*, vol. 4, anno 4, N° 3, mars 1946, p. 190.)

Hildebrandt A. (Halle). — Recherches comparées avec la réaction de la grossesse de Visscher-Bowmann, ainsi qu'avec leurs modifications. (*Wschr. Geb. Gyn.*, sept. 1937, 106, N° 3-4, 129-137.)

Kappeller-Adler R. — Méthode améliorée de la réaction à l'histidine pour le diagnostic chimique de la grossesse. (*Klin. Wschr.*, 21 nov. 1936, N° 47, 1.728-1.730.)

— Les échanges d'histidine et d'histamine dans la grossesse normale et la grossesse toxémique. (*Wien. Kl. Wschr.*, 25 juin 1948, N° 25, 395-398.)

Marceron L. — La prostigmine dans les aménorrhées observées au cours du traitement antisyphilitique. Ré-

flexions sur le test de non-grossesse de Soskin. (*Rev. Franç. de Gyn.*, nov. 1949, p. 342. - *La Semaine des Hôpitaux*, 11 oct. 1947, N° 38, p. 234.)

MARDRUS Ch. — A propos du test de Soskin. (*C.R. de la Soc. Franç. de Gyn.*, 1950, 1, 31.)

MESSINGER W.-J., PRESBERG M.-H. & FELLOWS M.-D. — Test chimique de grossesse de Visscher-Bowmann. (*Am. J. Obst. Gyn.*, fév. 1938, 35, N° 2, 295-298.)

NEUWEILER & RUPP-HALLER. — Signification de la porphyrinurie dans le diagnostic de la grossesse extra-utérine. (*Gynœcologia*, 1947, 124, N° 2, 65-78.)

PAGET. — La recherche de l'histidinurie constitue-t-elle un nouveau test de diagnostic chimique de la grossesse? (In *Questionnaire du Praticien.* - *Ann. Biol. Clin.*, mai-juin 1949, N° 5-6.)

PALACIOS-COSTA N., CIOC M. & IRAYZOZ J.-F. — Nouvelle méthode de diagnostic précoce de la grossesse basée sur le dosage du fer sérique. (*Semana Med.*, 16 déc. 1948, 55, N° 2.866, 1.235-1.239.)

RICKETS W.-A., CARSON R.-M. & SAEKS R.-R. — Un test chimique de grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, nov. 1948, 56, 955.)

— Un test chimique de grossesse. (*Ann. Endocrinol.*, 1948, 9, N° 6, 560.)

RITTLER W. — Sur l'utilisation de la réaction de grossesse de Visscher-Bowmann. (*Med. Klin.*, 24 déc. 1946, N° 52, 1.771-1.772.)

ROSENBLAT J. — Sur la valeur de la méthode histidinique perfectionnée par KAPPELLER-ADLER, pour le diagnostic précoce de la grossesse. (*Ginekologja Polska*, 1935, 14, N° 4-6.)

SHEEHAN J.-F. — La réaction chimique de Visscher-Bowmann de la grossesse et le pigment urinaire. (*Surg. Gyn. Obst.*, avril 1937, 64, N° 4, 806-810.)

STERN K. — Résultats du diagnostic chimique de la grossesse, d'après KAPPELLER-ADLER (constatation de l'histidine dans l'urine). (*Zbl. Gyn.*, 28 sept. 1935, N° 39, 2.305-2.309.)

Wiesener E. — Le diagnostic chimique de la grossesse avec l'urine. (*Zbl. Gyn.*, 4 juillet 1936, N° 27, 1.588-1.596.)

Winkelstein (New-York). — Utilisation de la prostigmine en cas de retard des règles, notamment comme test de gestation. (*Rev. Franç. Gyn.*, mai 1946, p. 212. - *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1942, N° 44, p. 231.)

Zeller A. — Une détermination de l'ammoniaque comme réaction de la grossesse. (*Klin. Wschr.*, 1er mars 1941, 20, 220.)

TESTS HEMATOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

Bager B. — La réaction de sédimentation a-t-elle une valeur pratique dans les complications au cours de la puerpéralité ? (*Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1936, 16, N° 4, 387-407.)

Benhamou E. & Nouchy A. — Les plaquettes sanguines au cours de la menstruation, de la grossesse et du travail. (*C.R. Soc. Biol.*, 105, 782.)

— Les plaquettes sanguines au cours de la menstruation, de la grossesse et des suites de couches. (*Gyn. Obst.*, fév. 1932, 25, N° 2.)

Bonime R.-G. — Application du frottis vaginal dans le diagnostic de la grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, sept. 1949, 5, 8, N° 3, 524-531.)

Chappaz G. — Hormones sexuelles et biologie du vagin. (Vigot, édit., Paris, 1946.)

Jayle F., Lacomme M. & Jamain B. — L'haptoglobine pendant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches. (*Gynec., Obst.*, 1946, 45, 39.)

Laffont & Sirjean. — Plaquettes sanguines et puerpéralité. (*Gyn. Obst.*, janvier 1933, 27, N° 1.)

Lobel S. — Valeur de la vitesse de sédimentation des hématies en obstétrique et en gynécologie. (*Rev. Obst. Gyn. Puericultura*, Bucarest, 1935, N° 3.)

Papanicolaou G.-N. — Diagnostic de la grossesse d'après les critères cytologiques de l'étude du contenu cel-

lulaire de l'urine recueillie par sondage. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67, 247-249.)

Smith B.-G. & Brunner E.-K. — Méthode histologique pour un diagnostic précoce de la grossesse. (*Am. J. Anat.*, 1934, 54, 27.)

Smith B.-G. & Brunner E.-K. — Méthode histologique pour un diagnostic précoce de la grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, mars 1937, N° 3, 404-414.)

Swediu B. — Sur le degré de dispersion des agrégats d'hématies dans les épreuves sanguines des femmes enceintes bien portantes. (*Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1937, 17, N° 3, 332-342.)

Vokaer R. — Le diagnostic cytologique de la grossesse au moyen du sédiment urinaire. (*Bull. Ass. Obst. Gyn,*. 1949, 1, N° 2, 105.)

REACTIONS DE DEFENSE DE L'ORGANISME ET DIVERS

Alfandary O. — Le diagnostic précoce de la grossesse par la réaction de Bercovitz. (*Rev. Obst. Gin. puericultura*, 1937, N° 1, 22.)

Barbier J. — De la réaction pupillaire dite de la grossesse, (*Thèse*, Paris, 1937, 45 pages.)

Bussard A. & Grabar P. — Preuves théoriques de la possibilité de réaliser un diagnostic immuno-chimique de grossesse. (*Acad. Sc.*, 10 mai 1948. - In *Presse Méd.*, 22 mai 1948, 56, N° 30, 366.)

Evelbauer. — Sur la valeur et l'utilisation de la réaction de l'albumine dans le sérum du sang, d'Abderhalden. (*Zbl. Gyn.*, 8 mai 1937, 61, N° 19, 117-118.)

Gernez L. — A propos du diagnostic de la grossesse par la réaction de Bercovitz. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, mai 1936, N° 5, 381-384.)

Gersch I. — Test cutané à l'antuitrin S pour le diagnostic de la grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, fév. 1938, 35, N° 2, 301-302.)

Gilfillen G.-C. & Gregg W.-K. — Une nouvelle réaction rapide et économique de la grossesse et de certains

états gynécologiques. (*Am. J. Obst. Gyn.*, sept. 1936, 32, N° 3, 498-501.)

Gill A.-M. & Howkins J. — La réaction intradermique à l'antuitrin S de la grossesse. (*Brit. Med. J.*, 27 novembre 1937, 1.069-1.070.)

Grimaldi M. — Sur une propriété des urines particulièrement fréquente chez la femme enceinte. (*Gyn. Obst.*, 1943, 77.)

Héraux A. & Grimaldi M. — Etude sur un diagnostic rapide et précoce de la grossesse. (*Presse Méd.*, 1943, 529.)

— Etude sur un diagnostic rapide et précoce de la grossesse. (*Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, 1, N° 3, 233-234.)

King A.-G. — Le test de Bercovitz pour le diagnostic de la grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, janvier 1933.)

Labignette P. — Un curieux test pour le diagnostic de la grossesse. (*Concours Méd.*, 21 nov. 1937, 59, N° 47, 3.300-3.301.)

— L'intradermo-réaction de Gilfillen et Gregg pour le diagnostic de la grossesse. (*Concours Méd.*, 2 janv. 1938, 60, 21-22.)

Laffont A., Fulconis & Cohen-Solal E. — De la réaction pupillaire de Bercovitz. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, oct. 1936, N° 8, 565-567.)

Lerond P. — Le diagnostic précoce de la grossesse par la réaction pupillaire de Bercovitz. (*Thèse*, Paris, juin 1936, N° 469, 84 pages.)

Léon J. — La séro-réaction de Manoïloff. (*Semana Med.*, 1931, N° 14.)

Léon J. & Béruti J.-A. — La séro-réaction de Manoïloff chez les parturientes. (*Soc. Obst. Gyn. Buenos-Aires*, 9 avril 1931.)

Léon J. & Dambrosi S. — Influences du pH et de la réserve alcaline du sang dans la réaction de Manoïloff. (*Soc. Obst. Gyn. Buenos-Aires*, 16 juillet 1931.)

Lobel S. & Andrescu. — La valeur du test pupillaire de Bercovitz pour le diagnostic précoce de la grossesse. (*Rev. Obst. Gin. Puericultura*, Bucarest, 1937, N° 1, 25.)

Marcou, in Polonowski. — Exposés de biochimie médicale. (Masson, édit., Paris, 1945, 277.)

Mario Pezzini Z. & Ottolenghi G.-F. — Les réactions cutanées dans le diagnostic de la grossesse. (F. Apollono, édit., Brescia, 1947.)

Pigeaud H. & Boulez N. — Etude de la réaction de Bercovitz au cours des trois premiers mois de la gestation. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, nov. 1936, N° 9, 729.)

Pouliot L. — Le diagnostic précoce de la grossesse par la réaction pupillaire de Bercovitz. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, 1935, 615-619.)

Saglik S. & Scipiades E. Jr. — Etude de la cuti-réaction de Gilfillen-Gregg dans la grossesse. (*Endocrinology*, sept. 1937, 21, N° 5, 684-686.)

Schneider B. & Cohen A.-E. — La non- spécificité du facteur gonadotrope de l'urine de grossesse par la voie intradermique, en tant que test de la grossesse. (*J. Am. Med. Ass.*, 10 juillet 1937, 109, N° 2, 115-117.)

Schwartz E. — Réaction intradermique de Gruskin pour la grossesse. (*Am. J. Surg.*, août 1936, 225-226.)

Tscherne E. — Sérologie du cancer et de la grossesse. (*Wschr. Geb. Gyn.*, fév. 1936, 5, 278-287.)

Werle E. & Effkemann G. — Histaminase et grossesse. (*Arch. Gyn.*, 1940, 173-192.)

— Histaminase et grossesse. (*Klin. Wschr.*, 1940, 717-719 et 1.160-1.162.)

— Histaminase et grossesse. (*Zbl. Gyn.*, 1940, 1.220-1.225.)

Zeller A. — Une détermination de l'ammoniaque comme réaction de la grossesse. (*Klin. Wschr.*, 1er mars 1941, 20, 220.)

TESTS PHARMACOLOGIQUES

Delerue & Klein. — Valeur de la méthode de Soskin à la prostigmine pour le traitement des retards menstruels et le diagnostic précoce de la grossesse. (*Soc. Franç. Gyn.*, 21 juin 1948. - In *C.R. Soc. Franç. Gyn.*, mai-sept. 1948, 18, 142-144.)

Ferin J. — L'action hémorragipare de la prostigmine dans certaines aménorrhées. Son mécanisme d'action. (*Ann. Endocr.*, 1943, 59.)

Garret S. — Un nouveau test de la grossesse. Emploi de 3 injections d'œstrone dans l'huile. (*Am. J. Surg.*, sept. 1948, 76, N° 3, 261-267. Bibliogr.)

Grellet H.-E. — De l'emploi de la prostigmine dans le traitement de l'aménorrhée et comme test de grossesse. (*Thèse*, Genève, 1944, 20 pages.)

— De l'emploi de la prostigmine dans le traitement de l'aménorrhée et comme test de la grossesse. (*Rev. Franç. Gyn.*, juillet-sept. 1945, 40, 250-269.)

Kaiser I. — Absence d'effet de la prostigmine sur le saignement utérin du singe Rhésus. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1948, 56, 664.)

Paillard H., Petit G., Jurie R. & Caffard. — Considérations médico-légales sur une nouvelle méthode simple de diagnostic de grossesse. Test de Soskin. (*Soc. Sc. Méd. Clermont-Ferrand*, 26 juin 1947.)

— Considérations médico-légales sur une nouvelle méthode simple de diagnostic de grossesse. Test de Soskin. (*Presse Méd.*, 10 janvier 1948, 31.)

Santamaria L. Tous. — Diagnostic précoce de la grossesse et traitement des aménorrhées par la prostigmine. (*Rev. Esp. Obst. Gin.*, juillet-août 1948, 7, N° 40, 219.)

HORMONE GONADOTROPE

Abramovicz K.-I. & Zaleski W. — Auto-transplantation d'ovaire de lapine dans la chambre antérieure de l'œil, en vue du diagnostic précoce de la gestation. (*Zbl. Gyn.*, 16 mars 1935, 59, N° 11.)

Aschheim. — Sur une nouvelle technique de la réaction de la grossesse. (*Soc. Endocrin.*, 24 mai 1945. - In *Presse Médicale*, 1945, 445.)

— Méthode simplifiée pour le diagnostic biologique de la grossesse. (*Sem. Hôp. Paris*, 1945, N° 21, 912-914.)

— Méthode simplifiée pour le diagnostic biologique de la grossesse. (*Ann. Biol. Clin.*, 8 oct. 1945, 3, 218.)

— Méthode simplifiée pour le diagnostic bio-grossesse. (*Ann. Endocr.*, 1946, 7, N° 1, 41.)

— Exposé de la technique simplifiée du diagnostic de la grossesse. (*Ann. Biol. Clin.*, mai 1946, 4, N° 5, 129.)

Aschheim & Varangot. — Réaction biologique de la grossesse basée sur l'action hyperhémiante des hormones gonadotropes sur l'ovaire de la rate impubère. (*Soc. Gyn. Obst.*, séance du 3 nov. 1947. - In *Gynéc. Obst.*, 1948, 47, N° 3, 359.)

— La réaction biologique de la grossesse basée sur l'action hyperhémiante des hormones gonadotropes sur l'ovaire de la rate impubère. Etude de 500 cas. (*Gyn. Obst.*, 1949, 48, 17.)

Avila D.-B. — Réactions hormonales. Brefs aperçus sur leur valeur diagnostique dans la grossese normale et leurs relations avec le diagnostic et le pronostic dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome. Les kystes lutéiniques et la réaction de Friedmann. (*Prensa Med. Argent.*, 8 déc. 1937, 74, N° 49, 2.360-2.367.)

Behnken E.-W., Lloyd C.-W. & Hugues E.-C. — La réaction d'hyperhémie ovarienne, son utilisation dans les tests qualitatifs et quantitatifs pour la gonadotrophine choriale urinaire. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1948, 56, 930-934.)

Berrier H. & Vollenweider L. — De l'utilisation de *Bufo Mauritanicus Schlœgel mâle* dans le diagnostic ultrarapide de la grossesse. (*Algérie Médicale*, octobre 1950, N° 8, pages 411-419.)

Binet L., Verne J. & Luxembourg F. — Les mélanocytes de l'écaille de poisson réactif *in vitro* pour le diagnostic de la grossesse. (*C.R. Soc. Biol.*, 1934, 116, N° 27, 1.241.)

Bourgarel & Moutte. — Contribution à l'étude de la buforéaction pour le diagnostic précoce de la grossesse. (*Soc. Gyn. Obst. Alger*, 20 avril 1949. - In *Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, I, 276.)

Bourguignon. — A propos des appareils transportables pour la mesure de la chronaxie. (*Soc. Franç. Biol. Clin.*, 28 février 1946.)

Brindeau A., Hinglais H. & Hinglais M. — Contribution à l'étude quantitative du prolan dans les humeurs de la femme enceinte. (*C.R. Soc. Biol.*, 1932, III, 988.)

— Sur l'existence certaine de plusieurs principes distincts dans le prolan : présence de prolan B en l'absence de prolan A dans le sérum d'une femme atteinte d'une môle hydatiforme. (*Bull. Soc. Obst.*, 1934, 23, N° 6, 389-391.)

— Prolans et pathologie gravidique. (Rapport *Journées Médicales Internationales*, Paris, 1937.)

— Sécrétion gonadotrope et activité fonctionnelle placentaire. Essai d'une classification biologique des états gravidiques fondée sur la caractérisation hormonale de l'insuffisance, de l'état normal, et de l'hyperactivité de la glande placentaire. Conséquences et applications pratiques. (*Presse Méd.*, 22 février 1939, N° 15, 281.)

Brindeau A., Hinglais H., Hinglais M. & Merger. — Diagnostic précoce (8e semaine) d'une complication maligne post-môlaire par la méthode de la courbe hormonale de Brindeau-Hinglais. (*Mém. Acad. Chir.*, 26 mai 1937, 63, N° 18, 733-739.)

Brouha L. & Simonnet H. — Action de l'urine de femme gravide sur le tractus génital mâle. (*C.R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 368.)

Brown M.-J. — Diagnostic biologique de la grossesse avec la grenouille *Rana Esculenta*. (*Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, I, N° 4, 347.)

Browne J.-S.-L. & Venning E.-M. — Excrétion des substances gonadotropes dans l'urine, au cours de la grossesse. (*Lancet*, 26 déc. 1936, 1.507-1.511.)

Bunde C.-A. — Evaluation du test de grossesse basé sur l'hyperhémie ovarienne de la rate adulte. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1947, III, 317.)

Chamorro A. — Diagnostic hormonal de la grossesse sur les ovaires de lapines qui avaient été autoplastiquement greffés dans la chambre oculaire antérieure. (*Zbl. Gyn.*, 15 février 1936, N° 7, 384-395.)

Chauffard P. — Action hormonale sur le muscle utérin. Etude chronaximétrique. (*Ann. Endocr.*, 1944, 199.)

Chauffard P. & Lecoq R. — Mesure facile et rapide des chronaxies au moyen d'un nouvel appareil transportable pouvant être branché directement sur le secteur. (*Ann. Biol. Clin.*, juillet-août 1945, 3, N° 7, 171.)

— Recherches comparées sur les concentrations hormonales dans le sang et les urines au cours de la gravidité, au moyen du test chronaximétrique. (*Ann. Endocr.*, 1946, 195.)

— Un test chronaximétrique rapide et précis de la gravidité. (*Ann. Biol. Clin.*, juin 1946, 4, N° 6, 166.)

Choupin. — Diagnostic biologique de la grossesse par le *Bufo Mauritanicus Schlœgel.* (*Thèse*, Alger, 15 juin 1950.)

Clerc J.-L. — Réaction de la grossesse et de l'ovulation par hyperhémie ovarienne de la rate impubère. (*An. Mat. Berne*, 1949, N° 9, 187.)

Communal. — Le diagnostic biologique de la grossesse par la méthode de la greffe ovarienne intra-oculaire chez la lapine. (*Algérie Méd.*, mai 1949, N° 3, 168-170.)

Crew F.-A.-E. — Réaction d'Aschheim-Zondek dans la puerpéralité. (*Brit. Med. J.*, 22 février 1936, 363.)

— Epreuve de laboratoire pour un diagnostic précoce de la grossesse. (*Brit. Med. J.*, 28 novembre 1936, 1.092-1.094.)

— Remarques provenant d'un laboratoire pour le diagnostic de la grossesse. (*Am. J. Obst. Gyn.*, juin 1937, 33, N° 6, 989.)

— Epreuve pour le diagnostic biologique de la grossesse : comparaison entre la lapine, la souris et le « crapaud à griffes » *(Xenopus lævis)* comme animal d'expérience. (*Brit. Med. J.*, 1939, I, 766-770.)

Crèze J. & Fonty P. — Diagnostic biologique de la grossesse sur crapauds et grenouilles mâles communs en France. (*Ann. Biol. Clin.*, juillet-août 1948, N° 7-8, p. 326.)

— Diagnostic biologique de la grossesse par le test des Batraciens mâles communs en France. (*Rev. Franç. Gyn. Obst.*, février 1949, 53.)

Dalsace J. & Gutman C. — Recherches sur la fixation de l'hormone gonadotrope dans le sérum sanguin. (*C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 973.)

Danilow. — Sur la question de la modification de la réaction de grossesse d'Aschheim-Zondek. (*Zbl. Gyn.*, 6 mars 1937, 61, N° 11, 585-589.)

Drouet P.-L. & Florentin P. — La réaction des mélanophores au cours de la gestation. (*C.R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 1.218.)

Durupt. — Evolution de la réaction d'Aschheim dans un cas de kyste lutéinique. (*Ann. Biol. Clin.*, mars 1946, N° 3.)

— Réaction de grossesse négative chez une femme enceinte. (*Ann. Biol. Clin.*, 1947, 57.)

Dworzak H. & Podleschka K. — Encore sur la question de la réaction de la grossesse sur les ovaires de lapine transplantés autoplastiquement dans la chambre antérieure de l'œil. (*Zbl. Gyn.*, 15 août 1936, N° 33, 1.928-1.931.)

Eichenberger E. — Le test Xenopus comparé à la réaction d'Aschheim-Zondek. (*Schweiz. Med. Wschr.*, janvier 1948, 78, N° 1, 8-9.)

Elkan E. — L'épreuve de la grossesse Xenopus (bufo-réaction). (*Brit. Med. J.*, 17 déc., 1938, 1.253.)

— L'épreuve de grossesse Xenopus (bufo-réaction). (*Pr. Méd.*, 25 février 1939, 308.)

Evans H.-M., Kohls C.-L. & Wonder D.-H. — Hormone gonadotrope dans le sang et dans l'urine de la grossesse au début. (*J. Am. Med. Ass.*, 23 janvier 1937, N° 4, 287-289.)

Fercsten M. — Relation de 1.600 réactions d'Aschheim-Zondek (modification de Friedmann). (*Endocrinology*, janvier 1937, N° 1, 116-118.)

Fotin S., Smolenschi L. & Teodoru. — Nouvelles recherches de diagnostic biologique de la grossesse par la réaction de Galli-Mainini. (*Soc. Franç. Gyn.*, 21 juin 1948, 857. - In *C.R. Soc. Franç. Gyn.*, mai-sept. 1948, 18, 140-142.)

FRIED. — Une évaluation du test-rat en deux heures, pour le diagnostic de la grossesse, (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1947, 54, N° 4, 689-693.)

FRIED P. & RAKOFF A. — Le test de la grossesse par l'hyperhémie ovarienne de la rate en une heure, au moyen d'un synergiste. (*J. Am. Med. Ass.*, 3 sept. 1949, 141, N° 1, 25.)

GALLI-MAININI. — Un test de grossesse utilisant le crapaud. (*J. Am. Med. Ass.*, 11 sept. 1948, 138, N° 2, 121-125.)

— Test de grossesse utilisant certains batraciens mâles. (*Endocrinology*, 1948, 43, 349-350.)

GENNES L. (DE). — Réaction de Galli-Mainini. (*Pr. Méd.*, 1947, 728.)

HAINES M. — Test de grossesse utilisant le crapaud mâle. (*Brit. Med. J.*, 1949, 416.)

HASKINS A. — Le test biologique quantitatif par la gonadotrophine de la grenouille mâle. (*Endocrinology*, juin 1949, 44, N° 6, 542-545, 2 fig., bibliogr.)

HEIM. — Recherches quantitatives concernant le problème du prolan. (*Arch. f. Gyn.*, 6 avril 1936, 161, 293-295.)

— Hyperprolanurie et pathologie de la grossesse. (*Zbl. Gyn.*, 2 janvier 1937, 61, N° 1, 48-49.)

HINGLAIS H. & HINGLAIS M. — Une nouvelle variante rapide du test d'Aschheim-Zondek : réaction d'hyperhémie ovarienne chez la rate. (*Soc. Gyn. Obst. Paris*, séance du 15 juillet 1946, 107. - In *Gyn. Obst.*, 1947, 46, N° 1, 86.)

— Une nouvelle variante rapide du test d'Aschheim-Zondek : réaction d'hyperhémie ovarienne chez la rate. (*Ann. Biol. Clin.*, mars-avril 1948, 6, N° 3-4, 203.)

— Emploi de la grenouille mâle adulte indigène pour la recherche et éventuellement le dosage des gonadotrophines hypophysaires ou chorioniques. Application au bio-diagnostic de la gestation chez la femme et chez la jument. (*C.R. Séances Acad. Sc.*, 22 mars 1948, 226, 1.041-1.043.)

— Action des gonadotrophines hypophysaires ou chorioniques sur le crapaud mâle indigène adulte : ap-

plication au diagnostic biologique de la gestation. (*C.R. Soc. Biol.*, avril 1948, 142, 460.)

— Courbe statistique du prolan B sérique pendant la grossesse (unité ovaire-Lapine). (*C.R. Soc. Biol.*, janvier 1949, 143, 55-59.)

— Etude du titre sérique du prolan B dans des cas de grossesses gémellaires bivitellines. (*C.R. Soc. Biol.*, janvier 1949, 143, 59-61.)

— Etude hormonale de la môle hydatiforme. I. Prolan, œstrogènes, prégnandiol, dans les cas de môle active en évolution. (*C.R. Soc. Biol.*, séance du 22 janvier 1949, 143, 61-64.)

— Contribution à l'étude hormonale de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome malin. I. Gonadotrophines, corps œstrogènes et prégnandiol dans un cas de chorio-épithéliome inopérable chez la femme. (*C.R. Soc. Biol.*, 1949, 183.)

— Contribution à l'étude de la môle et du chorio- épithéliome malin. Etude des tumeurs testiculaires à prolan B. (*C.R. Soc. Biol.*, 1949, 187.)

— Etude hormonale de la môle hydatiforme. Analyse hormonale du liquide des kystes ovariques accompagnant un cas de môle. (*C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, N° 5-6, 321.)

— Emploi des amphibiens mâles pour le dosage des gonadotrophines. Définition d'une " rana-unité " et d'une " bufo-unité ". (*C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 324.)

— Le dosage du prolan B chez la femme enceinte. Méthode quantitative de H. et M. Hinglais : techniques, applications et interprétations. (*Sem. Hôp. de Paris*, 6 janvier 1950, 26, N° 2, 71.)

— La rana et la bufo-réaction de grossesse. Actions gonadotrophiques chez les Amphibiens mâles d'Europe. (*Presse Médicale*, 4 février 1950, 58, N° 7.)

Ito M., Hajazu S. & Ueno F. — Sur l'hormone gonadotrope de l'urine des femmes enceintes. (*Zbl. Gyn.*, 15 février 1936, N° 7, 375-378.)

Jammartino R. & Sirighi L. — Résultats comparatifs de 1.000 réactions simultanées de Friedmann et de

Galli-Mainini. (*Bol. Soc. Obst. Gin. Buenos-Aires*, 1948, N° 400, 416.)

Jores A. — Quelles conclusions peut-on tirer par une réaction positive des mélanophores dans l'urine humaine ? (*Klin. Wschr.*, 3 oct. 1936, N° 40, 1.433-1.434.)

Kamatty K.-J. — Absence de modifications des résultats du test de grossesse de Friedmann par le diéthylstilbœstrol. (*Ann. Endocr.*, 1948, 9, N° 5, 475.)

Kaminester. — L'épreuve de six heures sur le rat pour le diagnostic de la gestation. (*Am. J. Obst. Gyn.*, février 1944, 47, 265-267.)

Kehl R. — Etude de quelques problèmes d'endocrinologie génitale chez un Batracien nord-africain, le Discoglosse, et certains Reptiles du Sud algérien; unité des processus hormonaux dans le domaine sexuel des Vertébrés. (*Thèse Fac. des Sciences d'Alger*, 1944.)

Kikùgawa M. — Influence de l'urine de la femme enceinte sur les poissons d'eau douce. La croissance artificielle chez quelques poissons. (*Wschr. Geb. Gyn.*, 12 nov. 1937, 116, N° 1, 91-105.)

Klopper A. & Frank H. — Emploi des crapauds mâles anglais dans les tests de la grossesse. (*Lancet*, 2 juillet 1949, N° 6.566, 9-11, bibliogr.)

Koehler R. — Valeur diagnostique et pronostique de la réaction d'Aschheim-Zondek en cas de môle vésiculaire et de chorio-épithéliome. (*Zbl. Gyn.*, 4 mai 1935, N° 18, 1.049-1.054.)

Kupperman H.-S., Greenblatt R.-B. & Noback C.-R. — Epreuve de grossesse de deux heures et de six heures. (*J. Clin. Endocrin.*, oct. 1943, 548.)

Kupperman H.-S., Mc Shan W.-H. & Meyer R.-K. — Les hormones gonadotropes et l'hyperhémie ovarienne chez le rat. (*Endocrinology*, 1948, 43, 275-282.)

Kustallow N.-J. — Réaction permettant de diagnostiquer la grossesse normale et ectopique au moyen des Infusoires. (*Zbl. Gyn.*, janv. 1937, 61, N° 5, 269-277.)

Labignette P. — La réaction de Reiprich modifiée dans le diagnostic de la grossesse. (*Concours Méd.*, 24 janvier 1948, 70, 153.)

Laffont & Bourgarel R. — Taux hormonal élevé dans deux grossesses normales. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, 1938, 595.)

— Suites de môle hydatiforme. (*Gyn. Obst.*, 1939, 40, N° 3, 220.)

Laffont & Chiapponi. — Sur le diagnostic biologique de la grossesse. (*Rev. Franç. de Gyn. et Obst.*, juin 1930, p. 444-448.) [Sur test d'Aschheim-Zondek.]

Lamelin. — Môle hydatiforme et réactions biologiques de la grossesse. (*J. Soc. Méd. Lille*, 12 juillet 1936, N° 28, 66-76.)

Lazard E.-M. — Réaction d'Aschheim-Zondek pour le diagnostic précoce du chorio-épithéliome. (*Western J. Surgery Obs. Gyn.*, mars 1936, 149-156.)

Lepage. — Valeur pratique du diagnostic biologique de la grossesse. (*Feuillets du Praticien, Obst.*)

Magendie H., Servantie & Chapoux A. — Le test du crapaud mâle dans le diagnostic biologique de la grossesse. (*C.R. Soc. Franç. Gyn.*, oct. 1949, 19, N° 6, 162-165, bibliogr.)

Manstein B. & Schmidt-Hoensdorf F. — Données et méthodes nouvelles pour le diagnostic rapide de la grossesse avec le crapaud indigène. (*Deutsche Med. Wschr.*, 21 oct. 1949, 74, N° 42, 1.258-1.260, bibl.)

Marachy E.-Al. & Gianetto J.-C. — Diagnostic biologique de la grossesse. Adaptation de la réaction de Galli-Mainini au crapaud vulgaire français. (*Presse Méd.*, 6 novembre 1948, 786.)

— A propos du diagnostic biologique de la grossesse. Adaptation de la réaction de Galli-Mainini au crapaud vulgaire français. (*Presse Méd.*, 12 août 1950, 58, N° 51, 892.)

May. — Technique de greffe oculaire de l'ovaire de lapine. (*Bull. Zool. France*, 1944. - In *Ann. Biol. Clin.*, janv.-février 1948, 6, 72.)

Merger. — Désaccord possible entre les résultats du titrage hormonal et ceux de la clinique dans les grossesses normales et anormales. (*Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, I, 227.)

Milton R.-F. — Nouveau test de la grossesse par le *Xenopus*. (*Brit. Med. J.*, 1946, 4, 470. - In *Ann. Biol. Clin.*, 1947, 5, N° 3.)

Moretti G.-F. & Rives M. — Diagnostic de la grossesse par le test des mélanophores. (*Gyn. Obst.*, 1949, 48, 79.)

Moricard P. — Actions prolongées d'urines de femme enceinte et d'extraits dits hypophysaires d'origine urinaire, suivies de perte de réceptivité de l'ovaire du lapin à ces actions hormonales. (*Gyn. Obst.*, février 1935, 31, N° 2, 102-106.)

Moron Y. — Réaction de la femelle *Xenopus tropicalis*, Amphibien aglosse, aux hormones gonadotropes. (*Ann. Endocr.*, 1947, 8, N° 5.)

Mull J.-W. & Underwood H.-D. — Evaluation pratique de la réaction de grossesse d'Aschheim-Zondek. (*Am. J. Obst. Gyn.*, mai 1937, 33, N° 5, 850-853.)

Nason J.-M. — Application de la réaction de la grossesse de Friedmann pour le diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. (*Kansas Med. Soc. Journ.*, mars 1936, N° 38, 91-95.)

Orban. — Un test de grossesse faisant usage d'une fleur. (*Gynecologia*, oct. 1947, 124, 229-233.)

Palatinski D. — L'épreuve des six heures pour le diagnostic biologique de la grossesse. (*Clin. Obst. Gin.*, nov.-déc. 1948, 15, N° 11-12, 211-216, bibliogr.)

Palliez R., Coteel P. & Samaille J. — Diagnostic biologique sur le crapaud mâle de nos régions (Lille). (*Bull. Ass. Obst. Gyn.*, 1949, I, 285.)

Paredes P.-L. — Réaction de Galli-Mainini qualitative et quantitative. (*Bull. Soc. Chilena Obst. Gin.*, septembre 1948, 214.)

Petersen E. — Réactions d'Aschheim-Zondek prêtant à erreur. (*Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1936, 16, N° 4, 407-415.)

Pinto R.-M. & Suer Boero H.-J. — Considérations sur la réaction de Galli-Mainini. (*Prensa Med. Argent.*, 23 janv. 1948, 35, N° 4, 165-168.)

Reeb Nerson & Klein. — Un taux élevé de gonadostimulines dans les urines d'une gestante permet-il toujours de conclure à la présence d'une môle hydatiforme ? (*Bull. Soc. Obst.*, 1934, 23, N° 3, 278-280.)

— Un taux élevé de gonadostimulines dans les urines d'une gestante permet-il de conclure à la présence d'une môle hydatiforme ? (*Gynéc. Obst.*, oct. 1934, 30, N° 4, 305-315.)

Regamey R. — Le diagnostic biologique de la grossesse. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 19 juin 1937, 67, 553-557.)

Reiprich W. — Biologie, signification diagnostique et thérapeutique de l'hormone sexuelle du lobe antérieur de l'hypophyse. (*Wschr. Geb. Gyn.*, 28 sept. 1934, 109, N° 3.)

Remlinger & Bailly. — Cent réactions de Friedman pour le diagnostic biologique de la grossesse. (*Maroc Médical*, 15 juillet 1936, N° 157.)

Renther & Pinet. — Un cas de mise en défaut de la réaction de Zondek. (*Bull. Soc. Obst. Gyn.*, janvier 1937, N° 1, 93.)

Ridell R.-J. — Quelques observations sur le test biologique d'hyperhémie de vingt-quatre heures de la grossesse. (*Med. J. Austral.*, 10 sept. 1949, 2, N° 11, 382-384, bibliogr.)

Rilley G.-M., Smith M.-H. & Brown P. — Le test rapide du rat pour le diagnostic de la grossesse : la réaction d'hyperhémie ovarienne en tant que procédé courant de diagnostic. (*J. Clin. Endocrin.*, mars 1948, 8, N° 3, 233.)

Rives M. — Un nouveau test de grossesse : la réaction du mélanophore sur la grenouille hypophysectomisée. (*Thèse*, Bordeaux, 1947.)

Rivière M. & Jaubert J.-L. — Notre expérience du test des mélanophores de la grenouille hypophysectomisée comme test de grossesse. (*Bull. Ass. Gyn, Obst.*, 1949, 1, N° 4, 384.)

Robbins S.-L. & Parker F. — Emploi de la grenouille mâle *Rana pipiens* de l'Amérique du Nord, pour le diagnostic de la grossesse. (*Endocrinology*, 1948, 42, N° 4, 273.)

Roch R. & Amoudruz A. — Diagnostic de la grossesse par le test de Hogben. (*Rev. Med. Suisse Rom.*, 1946, 66, 117-120.)

Ruediger E.-H. — La réaction d'Aschheim-Zondek pour la grossesse. (*California West. Med.*, mars 1936, 157-160.)

Schockaert J.-A., Férin J. & Pardon M. — Le diagnostic biologique ultra-rapide de la grossesse par le crapaud mâle. (*Ann. Endocr.*, 1948, 9, N° 5, 396.)

Schoeneck F.-J. — Réactions quantitatives de Friedmann pour la môle hydatiforme ou les vomissements de la grossesse. (*Am. J. Obst.*, juillet 1936, N° 1, 104-110.)

Servantie L. & Chapoue R. — Le crapaud mâle *Bufo bufo* et la grenouille mâle *Rana esculenta*, comme nouveaux tests de diagnostic de grossesse. (*C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 1.542.)

Servantie L. & Moretti G.-F. — Le mélanophorodiagnostic de la grossesse. Application et valeur. (*Sem. Hôp. Paris*, mars 1948, 24, N° 20, 642-643.)

Sirjean G. — Réaction de Galli-Mainini et dosage du prolan B chez la femme enceinte. (*Presse Méd.*, 17 juin 1950, 58, N° 39, p. 710.)

Stanley R.-L. & Parker F.-J. — L'emploi de la grenouille mâle nord-américaine *Rana pipiens* pour le diagnostic de la grossesse. (*Endocrinology*, 1948, 42, 237-243.)

Tenney B. & Parker F. — Quelques observations des hormones gonadotropes de la grossesse. (*Endocrinology*, sept. 1937, 21, N° 5, 687-689.)

Valle. — Hyperhémie ovarienne chez le rat immature, comme test de la gravidité des Equidés. (*J. Am. Med. Ass.*, 1948, 136, N° 2, 352-354.)

Vayssière & Donnet. — De la détection biologique des hormones gravidiques. (*Marseille Méd.*, 15 février 1936, N° 5, 185-205.)

Wartenwyl H. (von). — Diagnostic biologique de la grossesse par la réaction sur le crapaud d'Afrique. (*Gynecologia*, janv.-févr. 1946.)

Wespi H.-J. — Contribution au diagnostic hormonal de la grossesse. (*Zbl. Gyn.*, 31 oct. 1936, N° 44, 2.607-2.614.)

Wodon & Haines. — Les tests biologiques de la grossesse ; leur fidélité. Le test de Friedmann après vingt-quatre heures. (*Bruxelles Méd.*, 1949, 7, 340-345.)

Zondek B., Sulman F. & Black R. — Effet hyperhémiant de la gonadotrophine sur l'ovaire de la rate. Leur emploi pour l'épreuve rapide de la grossesse. (*J. Am. Med. Ass.*, 28 juillet 1945, N° 13, 939-945.)

— La détection de la mort du fœtus par le test hormonal de la grossesse interrompue. (*J. Am. Med. Ass.*, 1948, 136, N° 15, 965.)

AUTRES HORMONES

Abramson D., Hurwitt E. & Lesnick G. — La relaxine dans le sérum humain, comme test de la grossesse. (*Surg. Gyn. Obst.*, septembre 1937, 65, 335-339.)

Bachman, Leckley & Hirschmann. — Excrétion du prégnandiol-glycuronidate de soude dans l'urine de la grossesse normale. (*J. Clin. Invest.*, N° 19, 801-807. Cité par Rivoire et Bueil G., in *Sem. Hôp. Paris*, 2 juillet 1948, 24, N° 50, 1.634-1.636.)

Bender S. — Test de Guterman et avortement. (*Brit. Med. Journ.*, 10 avril 1948, I, 683-684.)

Bierry H. & Gouzon B. — Extraction et détection spectrale de l'œstriol dans l'urine de la femme enceinte. (*C.R. Soc. Biol.*, 124, N° 4, 320-323.)

Bueil G. — Un test chimique de la grossesse : le dosage du glycuronidate de prégnandiol. (*Thèse*, Marseille, 1947.)

Frankl O. & Engel P. — Le diagnostic chimique de la grossesse avec l'urine. (*Zbl. Gyn.*, 7 nov. 1936, N° 45, 2.645-2.647.)

Genell S. — La détermination du prégnandiol dans les urines peut-elle être utilisée comme test de grossesse ? (*Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1949, 28, N° 3-4, 151-160, bibliogr.)

Goldberger M. & Franck R. — Essai biologique des œstrogènes dans le sang de la gestation. (*Am. J. Obst. Gyn.*, mai 1942, 43, N° 5, 865.)

Guterman H.-S. — Un test de grossesse humaine basé sur une réaction colorée du prégnandiol dans l'urine. (*J. Clin. Endocrin.*, juin 1944, 4, N° 6, 262-267.)

— Nouvelles observations sur la valeur de l'épreuve au prégnandiol dans la gestation. (*J. Clin. Endocrin.*, déc. 1945, N° 10, 407.)

Jayle M.-F., Crepy O. & Wolf. — Evaluation colorimétrique du prégnandiol urinaire. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, juillet-sept. 1943, 25, N° 7, 308-317.)

Jayle M.-F., Lacomme M., Crepy O., Vandel S. & Judas O. — Bilan hormonal au cours de la fécondation et au début de la grossesse. (*Soc. Endocrin.*, 24 mai 1945. - In *Ann. Endocr.*, 1945, 162.)

Jayle M.-F., Lacomme M. & Libert O. — Sur le dosage colorimétrique des stéroïdes urinaires et l'exploration de la fonction lutéinique. Essais d'application clinique, en particulier au diagnostic de la gestation. (*Gyn. Obst.*, 1946, 45, 783.)

Jayle M.-F. & Libert O. — Dosage colorimétrique du prégnandiol glycuronide au cours du cycle menstruel et de la grossesse. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, avril-juin 1946, 28, 372-381.)

— Etude technique et chimique des stéroïdes urinaires. (*Ann. Biol. Clin.*, mars-avril 1947.)

Jayle M.-F. & Bret J. — Elimination des stéroïdes urinaires dans l'hypertension au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de l'aménorrhée. (*Ann. Endocrin.*, 1948, 9, N° 5, 390.)

JAYLE M.-F., CREPY O. & MESLIN F. — Nouvelle méthode d'exploration de la fonction lutéale au cours du cycle menstruel par la détermination des glycuronidates butylo-solubles et de leur fraction acétonino soluble. (*Ann. Endocrin.*, 1949, 145.)

JAYLE M.-F., CREPY O. & TIPREZ T. — Elimination des glycuronides basiques butylo-solubles au cours de la grossesse. (*Ann. Endocrin.*, 1949, 155.)

MACK H.-C. & PARKS A.-E. — Le test de précipitation du prégnandiol. Application clinique d'une méthode rapide pour le diagnostic de la grossesse. (*J. Clin. Endocrin.*, mai 1947, 7, N° 5, 351-363.)

MAYER Ch. — Le dosage de l'œstrone urinaire au cours de la grossesse. (*Gyn. Obst.*, 1946, 45, 796.)

MÉRIVALE W.-H.-H. — La réaction de Guterman dans la grossesse. (*Brit. Med. J.*, avril 1948, 685-686.)

PATTERSON J. — Le diagnostic chimique du début de la grossesse. Une méthode basée sur la recherche de l'œstriol dans l'urine. (*Brit. Med. J.*, 11 sept. 1937, 522-525.)

PIGEAUD H., BENTHIAULT R. & BETHOUX P. — Trois observations de môle hydatiforme suivie de chorio-épithéliome avec dosage du prégnandiol au cours de l'évolution du chorio-épithéliome et après l'hystérectomie. (*Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1948, 1, N° 4, 362.)

RABINOVITCH J. — Une méthode rapide pour l'évaluation du prégnandiol. (*Ann. Endocr.*, 1948, 9, N° 5, 473.)

RIVOIRE R. & BUEIL G. — Un test chimique de la grossesse : le dosage du glycuronate de prégnandiol. (*Sem. Hôp. Paris*, 2 juillet 1948, 24, N° 50, 1.634.)

ROBEY M. & PIAUX G. — La réaction de Guterman, méthode de recherche qualitative du prégnandiol. (*Sem. Hôp. Paris*, 26 avril 1949, N° 31, 1.304.)

SWIER G.I.M. — La valeur clinique des tests de prégnandiol. (*Brit. Med. J.*, 15 oct. 1949, N° 4.632, 830-835.)

Talbot & All. — Le dosage du prégnandiol vrai dans la grossesse. (*J. Clin. Endocrin.*, 1941, N° 1, 658-673.)

Venning E. — Une méthode gravimétrique pour la détermination du prégnandiol-glycuronidate de soude, produit d'excrétion de la progestérone. (*J. Biol. Ch.*, juillet 1937, 119, N° 2, 473-480.)

Table des Matières

INTRODUCTION 13

Chapitre I

GÉNÉRALITÉS 15

Chapitre II

HISTORIQUE DE LA QUESTION 17

EXPOSÉ CRITIQUE 18

DIFFÉRENTS TESTS :

Tests basés sur les modifications des métabolismes 22

Tests hématologiques 31

Tests histologiques 32

Tests basés sur l'apparition des ferments de défense et Réactions immunologiques 35

Réactions pharmacodynamiques 40

Chapitre III

TESTS HORMONAUX :

Généralités 44

L'hormone gonadotrope :

a) Réactions sur les animaux femelles 50

b) Réactions sur les animaux mâles 60

c) Tests portant indifféremment sur les animaux mâles ou femelles, sur les Infusoires et les Fleurs 68

Chapitre IV

DOSAGES DES HORMONES DE LA GROSSESSE :

Généralités 73

Dosage de l'hormone gonadotrope 76

Dosage de la folliculine urinaire 88

Dosage du prégnandiol 95

Chapitre V

CONCLUSIONS 103

BIBLIOGRAPHIE 107

VU :

Le Doyen, — *Le Président,*

SARROUY. — LAFFONT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 9 février 1951.

Le Recteur,

GAU.